

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

**Studijní program:** Postgraduální doktorské studium biomedicíny

**Studijní obor:** Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**1. lékařská fakulta**

**MUDr. Bc. Filip Frühauf**

**Význam ultrasonografického stanovení nepříznivých prognostických ukazatelů pro  
volbu adekvátní operace u zhoubného nádoru endometria**

**The role of ultrasound assessment of adverse prognostic factors for surgical procedure  
tailoring in endometrial cancer patients**

**Doktorská disertační práce**

**Školitel:** doc. MUDr. Daniel Fischerová, Ph.D.

Praha, 2018

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30.5.2018

MUDr. Bc. Filip Frühauf

**Identifikační záznam:**

FRÜHAUF, Filip. *Význam ultrazvukového stanovení nepříznivých prognostických ukazatelů pro volbu adekvátní operace u zhoubného nádoru endometria. [The role of ultrasound assessment of adverse prognostic factors for surgical procedure tailoring in endometrial cancer patients]*. Praha, 2018. 73 stran, 5 příloh. Doktorská disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Gynekologicko-porodnická klinika. Školitel Fischerová, Daniela.

## PODĚKOVÁNÍ

Tato disertační práce vznikla pod vedením mé školitelky doc. MUDr. Daniely Fischerové, Ph.D. Je mou milou povinností jí tímto poděkovat za trpělivost a předání cenných zkušeností, zásadních pro vznik této práce i při přípravě publikací.

Kolegům z Ústavu patologie 1. lékařské fakulty, Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, jmenovitě zejména MUDr. Kristýně Němejcové, Ph.D. a prof. MUDr. Pavlu Dundrovi, Ph.D. děkuji za spolupráci při zpracování histologických preparátů. Za statistickou analýzu dat děkuji doc. RNDr. Ladislavu Duškovi, Ph.D. z Institutu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

Můj dík patří rovněž zahraničním spolupracovníkům, především Caroline Van Holsbekové, M.D., Ph.D. z Katolické Univerzity v Leuven v Belgii za přizvání k účasti v Evropské multicentrické studii (leden/2007 – prosinec/2011) na tvorbě a validaci nového modelu předoperační stratifikace pacientek s endometriálním karcinomem. Dále bych chtěl poděkovat prof. Elisabeth Epsteinové, M.D., Ph.D. z Univerzity Karolinska ve Stockholmu ve Švédsku a dalším kolegům za možnost účastnit se první Mezinárodní multicentrické studie (leden/2011 – prosinec/2015) zaměřené na ultrasonografickou diagnostiku a staging endometriálního karcinomu.

Přednostovi Gynekologicko-porodnické kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze prof. MUDr. Aloisi Martanovi, DrSc., předsedovi oborové rady prof. MUDr. Jaroslavu Živnému, DrSc. a vedoucímu Onkogynekologického centra prof. MUDr. Davidu Cibulovi, CSc. děkuji za podporu a vytvoření podmínek pro můj postgraduální výzkum.

V neposlední řadě děkuji svojí rodině a manželce Kristýně.

## ABSTRAKT

**Cíle:** Předoperační ultrasonografické vyšetření je doporučeným stagingovým vyšetřením u pacientek s endometriálním karcinomem. Jeho náplní je zhodnocení rozsahu onemocnění v děloze, vyloučit současné nádorové postižení ovarií a jinou pánevní patologii. Ultrasonografické vyšetření je standardně založeno na subjektivním hodnocení rozsahu postižení erudovaným lékařem. Naším hlavním cílem bylo zjistit, zda objektivní stanovení hluboké myometriální invaze založené na jednoduchých měřeních dosahuje srovnatelných výsledků jako subjektivní hodnocení zkušeným sonografistou. Ve studii jsme testovali dva objektivní modely, (1) poměr nejhlubší invaze k šíři nepostiženého myometria publikovaný poprvé Gordonem a (2) poměr předozadního rozměru dělohy a tumoru zavedený Karlssonem.

**Metodika:** Prospektivní diagnostická studie probíhala v Onkogynekologickém centru. Do studie vstoupily všechny pacientky s biopsicky ověřeným endometriálním karcinomem, které podstoupily ultrasonografické vyšetření dle předem definovaného protokolu a následně chirurgický stagingový výkon. Předoperační lokální staging každého endometriálního tumoru byl hodnocen subjektivně jedním z expertních sonografistů (myometriální invaze povrchová < 50 % nebo hluboká  $\geq$  50 % šíře myometria a cervikální stromální invaze přítomna či nepřítomna). Dále byla provedena predikce stupně myometriální invaze pomocí Gordonova a Karlssonova poměru. Referenčním standardem bylo definitivní histologické vyšetření preparátu dělohy.

**Výsledky:** Od ledna 2009 do prosince 2011 bylo celkem zařazeno 210 pacientek. Všechny tři postupy byly vyhodnoceny jako signifikantně přesné pro stanovení hloubky myometriální invaze. Subjektivní hodnocení stupně myometriální invaze vykázalo senzitivitu 79,3 %, specificitu 73,2 % a celkovou přesnost 75,7 %. Gordonův a Karlssonův poměr (oba s cut off  $\geq$  0,5) dosáhly senzitivity 69,6 %, resp. 56,3 %; specificity 65,9 %, resp. 76,4 % a celkové přesnosti 67,3 %, resp. 68,1 %. Subjektivní hodnocení cervikální stromální invaze mělo senzitivitu 40,5 %, specificitu 94,2 % a celkovou přesnost 84,8 %.

**Souhrn:** Subjektivní hodnocení myometriální invaze dosáhlo vyšší přesnosti než testované objektivní výpočty, statisticky signifikantně vyšší však byla jen jeho senzitivita. Objektivní metody mají za úkol zvýšit reprodukovatelnost ultrasonografického vyšetření nezávisle na erudici vyšetřujícího, nemohou však subjektivní hodnocení nahradit a nelze je využít v obtížně hodnotitelných případech.

**Klíčová slova:** endometriální karcinom, transvaginální ultrasonografie, myometriální invaze, cervikální stromální invaze, objektivní modely

## ABSTRACT

**Objectives:** Preoperative ultrasound including assessment of local extent of disease in uterus, adnexal involvement and pelvic spread is recommended staging examination in patients with endometrial cancer. It is routinely based on subjective assessment by experienced sonographers. The main aim of the study was to assess if the objective methods based on simple measurements and calculations have diagnostic performance comparable to that of subjective evaluation in detection of deep myometrial invasion. Two traditional objective techniques were tested – (1) deepest invasion / normal myometrium width ratio proposed by Gordon and (2) tumor / uterine anteroposterior diameter ratio introduced by Karlsson.

**Methods:** The prospective diagnostic accuracy study was initiated at Gynecologic Oncology Centre. All consecutive patients with histologically verified endometrial cancer undergoing transvaginal or transrectal sonography using predefined study protocol followed by surgical staging procedure were prospectively enrolled. Local staging of each endometrial tumor was subjectively evaluated by one of experienced sonographers, myometrial invasion was assessed as deep ( $\geq 50\%$ ) or superficial ( $< 50\%$ ) and cervical stromal involvement as present or absent. Concurrently, the depth of myometrial invasion was predicted using Gordon's and Karlsson's model. Final histological results obtained from hysterectomy were considered the reference standard.

**Results:** Between January 2009 and December 2011, altogether 210 patients were included. All three tested approaches were found to be statistically significant predictors of the myometrial invasion. Subjective assessment was confirmed as the most reliable method to detect deep myometrial infiltration (sensitivity 79.3%, specificity 73.2% and overall accuracy 75.7%). Gordon's and Karlsson's ratios, both with cut-off  $\geq 0.5$ , showed lower detection ability (sensitivity 69.6%, respectively 56.3%; specificity 65.9%, resp. 76.4% and overall accuracy 67.3%, resp. 68.1%). Subjective evaluation of cervical stromal infiltration had 40.5% sensitivity, 94.2% specificity and 84.8% overall accuracy.

**Conclusion:** The subjective ultrasound assessment of myometrial invasion performed better than objective methods in nearly all measures but showed statistically significantly better outcomes only in case of sensitivity. Objective methods can improve the reproducibility of ultrasound examination regardless the experience of examiner. However, they are not capable to replace the subjective evaluation and they are not efficient in difficult cases.

**Key words:** endometrial cancer, transvaginal sonography, myometrial invasion, cervical stromal invasion, objective models

## **OBSAH**

<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b>	9
<b>1 ÚVOD</b>	10
<b>1.1 Epidemiologie</b>	10
<b>1.2 Typy endometriálního karcinomu</b>	11
<b>1.3 Terapie endometriálního karcinomu</b>	14
<i>1.3.1 Význam systematické lymfadenektomie</i>	16
<b>1.4 Předoperační staging endometriálního karcinomu</b>	17
<i>1.4.1 Ultrasonografie v předoperačním lokálním stagingu</i>	18
<i>1.4.1.1 Predikce hluboké myometriální invaze – objektivní metody</i>	19
<i>1.4.1.2 Predikce cervikální stromální invaze – objektivní metody</i>	21
<i>1.4.1.3 Ultrasonografické charakteristiky low a high risk karcinomů</i>	22
<i>1.4.1.4 Matematické modely v predikci low a high risk karcinomů</i>	24
<i>1.4.2 Využití magnetické rezonance v předoperačním lokálním stagingu</i>	25
<b>2 HYPOTÉZA A CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE</b>	27
<b>3 METODIKA</b>	29
<b>3.1 Prospektivní studie našeho pracoviště</b>	29
<i>3.1.1 Metodika transvaginální (transrektální) ultrasonografie</i>	31
<i>3.1.2 Metodika hodnocení myometriální a cervikální invaze</i>	33
<i>3.1.3 Metodika stanovení faktorů ovlivňujících diagnostickou přesnost</i>	36
<b>3.2 Evropská multicentrická studie zaměřená na matematické modely</b>	37
<i>3.2.1 Metodika externí validace modelů predikce high risk karcinomů</i>	37
<b>3.3 Mezinárodní multicentrická studie skupiny IETA</b>	39
<i>3.3.1 Metodika stanovení charakteristik low a high risk karcinomů</i>	39
<b>3.4 Statistická analýza</b>	40
<i>3.4.1 Přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu – srovnání metod</i>	40

3.4.2	<i>Faktory ovlivňující přesnost ultrasonografického lokálního stagingu</i>	41
3.4.3	<i>Externí validace modelů predikce high risk karcinomů</i>	41
3.4.4	<i>Stanovení prognosticky nepříznivých ultrasonografických charakteristik</i>	42
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY</b>	43
<b>4.1</b>	<b>Prospektivní studie našeho pracoviště</b>	43
4.1.1	<i>Přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu – srovnání metod</i>	43
4.1.2	<i>Faktory ovlivňující přesnost ultrasonografického lokálního stagingu</i>	47
<b>4.2</b>	<b>Evropská multicentrická studie zaměřená na matematické modely</b>	51
4.2.1	<i>Externí validace modelů predikce high risk karcinomů</i>	51
<b>4.3</b>	<b>Mezinárodní multicentrická studie skupiny IETA</b>	53
4.3.1	<i>Stanovení prognosticky nepříznivých ultrasonografických charakteristik</i>	53
<b>5</b>	<b>DISKUZE</b>	55
<b>6</b>	<b>ZÁVĚRY</b>	66
<b>7</b>	<b>LITERATURA</b>	67
<b>8</b>	<b>VLASTNÍ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K TÉMATU</b>	73



## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

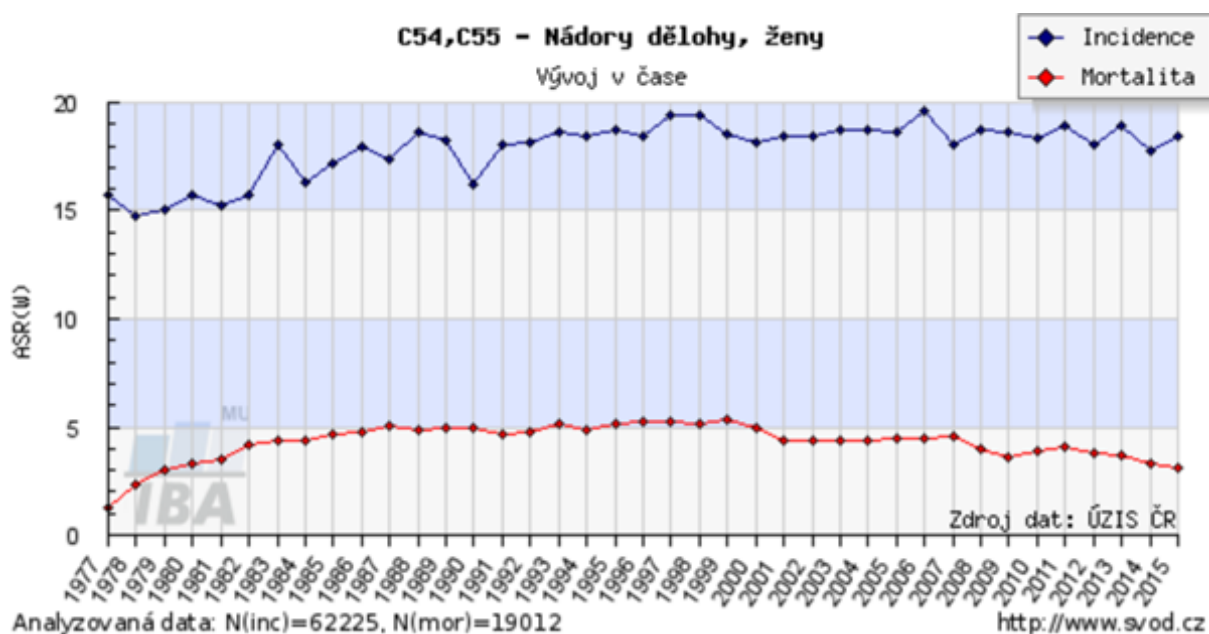
AP	anteroposteriorní rozměr
ASR (W)	věkově standardizovaná incidence a mortalita vypočítaná na světový standard
AUC	area under curve
AVF	anteverze / flexe dělohy
BMI	body mass index
CC	kraniokaudální rozměr
CI 95%	95% interval spolehlivosti
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
EC	endometriální karcinom
ESGO	European Society for Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
IETA	International Endometrial Tumor Analysis
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
LL	laterolaterální rozměr
LR+	positive likelihood ratio
LR-	negative likelihood ratio
MR	magnetická rezonance
NPV	negativní prediktivní hodnota
OR	odds ratio, poměr šancí
PET/CT	pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií
PPV	pozitivní prediktivní hodnota
p-value	statistická signifikance, hodnota významnosti
ROC	receiver operating characteristics
RVF	retroverze / flexe dělohy
SLN	sentinelová uzlina
TRS	transrektální ultrasonografie
TVS	transvaginální ultrasonografie
UICC	International Union Against Cancer
USG	ultrasonografie
WHO	World Health Organisation

## 1. ÚVOD

### 1.1 Epidemiologie

Endometriální karcinom je nejčastějším zhoubným nádorem ženského genitálu a představuje po karcinomu prsu, tlustého střeva a plic čtvrtou nejčastější malignitu u žen v rozvinutém světě s celoživotním rizikem vzniku 1,8 %. Jeho incidence dosahuje ve vyspělých zemích téměř 15 nových případů na 100 tisíc žen za rok (přesně 14,7/100000 žen za rok). Mortalita je však významně nižší (2,3/100000 žen za rok), především díky zachytu onemocnění v časných stádiích (Ferlay J. et al., 2015). Více než 90% endometriálních karcinomů se klinicky manifestuje velmi časně, především abnormálním děložním krvácením, a tak i přes absenci screeningu v obecné populaci zůstává poměr mortality a incidence velmi příznivý.

V České republice (ČR) je situace horší než v jiných rozvinutých zemích. Věkově standardizovaná incidence vypočítaná na světový standard (ASR (W), age standardized rate (world standard)) v roce 2015 byla v ČR 18,4/100000 žen, a to představuje v absolutních číslech 1948 nových případů. Věkově standardizovaná mortalita v témže roce dosáhla 3,1/100000 žen, což představuje 451 úmrtí na tuto diagnózu. Obecným trendem je nárůst incidence daný zejména zvyšující se prevalencí obezity v populaci a nárůstem střední délky života, mortalita v průběhu let stagnuje, protože trvale převažuje výskyt endometriálních tumorů v časných stádiích s odpovídající příznivější prognózou (viz graf 1). Celkově tedy dochází ke zlepšení poměru mortality a incidence (0,23 v roce 2015) (zdroj dat: ÚZIS ČR, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)).



**Graf 1** Vývoj incidence a mortality karcinomu endometria

Stádia onemocnění s postižením omezeným na dělohu – IA, IB a II dle klasifikace FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) revidované v roce 2009 tvoří dlouhodobě přibližně 80 % všech nálezů (viz tab. 1) (Pecorelli S., 2009).

TNM	FIGO	Popis
T1	I	nádor omezen na tělo děložního (včetně event. postižení endocervikální sliznice)
T1a	IA	postiženo endometrium s invazí do myometria v rozsahu < 50 % šíře
T1b	IB	postiženo endometrium s invazí do myometria v rozsahu ≥ 50 % šíře
T2	II	invaze do stromatu hrdla děložního
T3	III	lokální anebo regionální šíření (pozitivní cytologie nemění staging, referuje se zvlášť)
T3a	IIIA	postižení děložní serózy anebo adnex
T3b	IIIB	postižení parametrií anebo pochvy
N1	IIIC	postižení lymfatických uzlin
	IIIC1	metastázy v pánevních lymfatických uzlinách
	IIIC2	metastázy v paraaortálních lymfatických uzlinách (s / bez postižení pánevních uzlin)
T4	IVA	postižení močového měchýře anebo střeva
M1	IVB	vzdálené metastázy (s výjimkou pochvy, adnex nebo pánevní serózy, zahrnuje postižení uzlin tříselných a jiných než paraaortálních)

**Tab. 1** Klasifikace TNM a FIGO 2009 pro staging endometriálního karcinomu

## 1.2 Typy endometriálního karcinomu

Etiopatogeneticky jsou rozlišovány dva základní typy endometriálních karcinomů, jak bylo navrženo Bokhmanem již v roce 1983 (Bokhman J., 1983). Převažující **typ I endometriálního karcinomu** sdružuje všechny estrogen-dependentní endometroidní nebo mucinózní adenokarcinomy vyvíjející se v terénu endometriální hyperplázie (80 – 90 %). Typickými rizikovými faktory pro rozvoj tohoto typu karcinomu endometria jsou věk, kdy většina onemocnění se rozvine v postmenopauzálním období, a obecně stavy spojené s relativním nebo absolutním hyperestrinismem. Tyto hormonálně podmíněné rizikové faktory zahrnují pozdní menopauzu, nuliparitu a sterilitu (především anovulační při syndromu polycystických ovarií), podávání neoponovaných estrogenů a endogenní nadprodukcí estrogenů některými ovariálními tumory. Jedním z hlavních rizikových faktorů je obezita (především v kombinaci s diabetem a hypertenzí jako tzv. metabolický syndrom), u které se rovněž jedná o zvýšení hladiny estrogenů zvýšenou periferní konverzí androgenů na estron v tukové tkáni.

**Endometriální karcinomy typu II** představují zejména špatně diferencované endometroidní a dále non-endometroidní adenokarcinomy (serózní, světlouněčné a

karcinosarkomy), u kterých nejsou rizikové faktory dostatečně známy (10 – 20 %). Tyto karcinomy mohou vznikat i v terénu atrofického endometria a není u nich tedy prokázána přímá souvislost s nadbytkem estrogenů. Častěji jsou pozorovány ve vyšším postmenopauzálním věku. Lze je označit za agresivní skupinu endometriálních malignit s vysokou tendencí k metastatickému rozsevu a s vyšší frekvencí recidiv (Kurman R. J. et al., 2014). Pro úplnost, dalšími méně častými rizikovými faktory rozvoje zhoubného nádoru endometria jsou dlouhodobá aplikace tamoxifenu v postmenopauzálním věku a iradiace pánve. Malá část karcinomů endometria má původ v germinálních mutacích a je součástí hereditárních syndromů, jako jsou Lynchův syndrom II a Cowdenův syndrom.

V současnosti je známo, že situace je složitější, než předpokládala původní Bokhmanova hypotéza a navíc histologické hodnocení endometriálních tumorů, především stanovení míry diferenciací (grade) různými patologi se může výrazně lišit. Z tohoto důvodu byly hledány jiné specifické a přesně hodnotitelné charakteristiky, které by bylo možné použít pro dělení endometriálních malignit. **Genomická klasifikace** založená na mutační analýze endometriálních tumorů se ukazuje jako velmi slibná pro budoucnost a pravděpodobně nalezne uplatnění při stratifikaci radikalit chirurgických výkonů i plánování adjuvantní terapie (Kandoth C. et al., 2013). Podle tohoto recentního schématu se dělí endometriální karcinomy na 4 typy: 1) s významně mutovanou  $\varepsilon$ -polymerázou, 2) s mikrosatelitní instabilitou, 3) s vysokým počtem kopií – především mutacemi p53 a 4) zbývající skupina s nízkým počtem kopií (Stelloo E. et al., 2015). Klinický význam tohoto nového dělení je v současnosti předmětem zkoumání (Talhok A., McAlpine J. N., 2016).

I přes relativní histologickou heterogenitu zhoubných nádorů endometria, lze obecně označit prognózu pacientek s tímto onemocněním za dobrou, s 80% 5-letým přežitím (Creasman W. T. et al., 2006). Nejsilnějším faktorem individuálně ovlivňujícím prognózu žen s endometriálním karcinomem je samozřejmě stádium onemocnění odvozené z chirurgického (histologického) stagingu (viz tab. 2) (Lewin S. N. et al., 2010; Werner H. M. et al., 2012).

Stádium FIGO 2009	5-leté přežití
IA	90 - 96 %
IB	78 - 87 %
II	75 - 78 %
III	48 - 60 %
IV	20 %

**Tab. 2** Prognóza pacientek s endometriálním karcinomem dle stádia FIGO 2009

Kromě histopatologického stádia onemocnění ovlivňují prognózu žen s endometriálním karcinomem také další faktory, které na rozdíl od stupně myometriální invaze, infiltrace stromatu děložního hrdla a přítomnosti metastatického postižení lymfatických uzlin nejsou zahrnuty v klasifikačním systému FIGO. Jedná se především o histologický typ a stupeň diferenciacie tumoru (grade). V současnosti se v klinické praxi rozdělují **endometriální karcinomy na nízké a vysoce rizikové** z hlediska extrauterinního šíření na základě základních předoperačních histologických charakteristik (**histologický typ a grade**) a rozsahu lokálního postižení v děložním těle a hrdle (**lokální staging**). Přitom nejčastější lokalizaci extrauterinního šíření představují spádové pánevní a paraaortální lymfatické uzliny.

Další prognosticky nepříznivé faktory zahrnují vyšší věk pacientky, velikost tumoru v největším rozměru nad 2 cm a jeho lokalizaci v děložním istmu, negativitu estrogenových a progesteronových receptorů, přítomnost lymfovaskulární invaze a overexpresi p53 (Doll K. M. et al., 2014; Morice P. et al., 2016). Bylo prokázáno, že tyto ukazatele ovlivňují riziko extrauterinního šíření, zvyšují riziko recidivy onemocnění a zkracují 5-leté přežití pacientek nezávisle na stádiu onemocnění (viz tab. 3) (Haldorsen I. S., Salvesen H. B., 2016).

Ukazatel	Riziko extrauterinního šíření	Snížení 5-letého přežití o následující počet procent
Non-endometroidní histotyp	50 %	40 %
Endometroidní histotyp grade 3	11 - 18 %	28 %
Lymfovaskulární invaze	20 %	30 %
Ztráta exprese estrogenových a progesteronových receptorů	24 - 27 %	20 - 30 %
Overexprese p53	23 - 49 %	30 %

**Tab. 3** Vliv nádorových charakteristik na riziko extrauterinního šíření a prognózu

Dobře zdokumentovaným prediktorem rizika postižení spádových lymfatických uzlin a klinické prognózy nezávisle na dalších parametrech je hloubka myometriální invaze. V případě povrchové infiltrace myometria pod 50 % jeho šíře je udáváno riziko infiltrace lymfatických uzlin pouze 3 – 6 %, zatímco při hluboké invazi dosahující 50 % a více stoupá toto riziko asi na 27 – 46 % (Creasman W. T. et al., 1987; Larson D. M. et al., 1996; Ståhlberg K. et al., 2017). Specificky pro nejčastěji zastoupený histologický typ endometriálních karcinomů (endometroidní adenokarcinom) je odhadován výskyt uzlinových metastáz asi ve 30 % případů, pokud jsou kromě hluboké invaze do myometria současně zastoupeny další rizikové faktory (myometriální invaze  $\geq$  50 % + grade 3 a největší rozměr > 2 cm) (Karalok A. et al., 2017).

Podle dnes uznávaných algoritmů představují skupinu „**high risk**“ endometriálních karcinomů, spojených s vysokým rizikem metastazování do uzlin ( $\geq 5\%$ ), endometroidní adenokarcinomy špatně diferencované (grade 3) s hlubokou myometriální invazí  $\geq 50\%$  šíře myometria, non-endometroidní histotypy s výjimkou mucinózních (serózní, světlóbuňčné a karcinosarkomy) a všechny tumory s infiltrací cervikálního stromatu. Naopak „**low risk**“ karcinomy asociované s nízkým rizikem přítomnosti metastáz v lymfatických uzlinách ( $< 5\%$ ) zahrnují endometroidní či mucinózní adenokarcinomy dobře a středně diferencované (grade 1 a 2) se superficiální invazí pod  $50\%$  šíře myometria a bez přítomnosti infiltrace cervikálního stromatu. Kromě těchto dvou mezních skupin se vyděluje ještě skupina „**intermediate risk**“ endometriálních karcinomů se středním rizikem postižení lymfatických uzlin, do které jsou řazeny endometroidní adenokarcinomy dobře a středně diferencované (grade 1 a 2) s hlubokou myometriální invazí nebo špatně diferencované endometroidní adenokarcinomy (grade 3) se superficiálním postižením myometria (viz tab. 4) (Cibula D., 2009). Management těchto „intermediate risk“ karcinomů se mezi různými pracovišti liší, pro účely snadnější klasifikace se však většinou přidružují k vysoce rizikovým endometriálním tumorům (high risk). V následujícím textu proto bude označení „high risk“ zahrnovat vždy i endometriální karcinomy středního rizika metastazování.

	Myometriální invaze		Cervikální stromální invaze
	$< 50\%$	$\geq 50\%$	
Endometroidní grade 1			
Endometroidní grade 2			
Endometroidní grade 3			
Non-endometroidní			

nízké riziko

střední riziko

vysoké riziko

**Obr. 1** Rozdělení endometriálních karcinomů na základě rizika extrauterinního šíření

### 1.3 Terapie endometriálního karcinomu

Chirurgická léčba představuje základní modalitu terapie zhoubných nádorů endometria. Dle současných poznatků by měla být vždy individualizována s ohledem na klinický stav pacientky, přítomnost závažných interních komorbidit a míru rizika extrauterinního šíření. Riziko extrauterinního šíření lze předoperačně predikovat kombinací histologického vyšetření vzorku získaného kyretáží, biopsií pipellou či cíleným odběrem při hysteroskopii a stanovení lokálního rozsahu postižení pomocí zobrazovacích metod (Colombo N. et al., 2015). Minimální výkon zahrnuje prostou extrafasciální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií. Prezervace ovarii je přípustná u žen ve věku pod 45 let při nálezů „low risk“ karcinomů (endometroidních, dobře

diferencovaných adenokarcinomů s invazí pod 50 % šíře děložní svaloviny) a při vyloučení nádorové infiltrace obou adnex (Sun C. et al., 2013).

V současnosti není k dispozici neinvazivní (zobrazovací) metoda, která by umožnila s vysokou přesností předoperačně diagnostikovat metastatické uzlinové postižení, především v případě nezvětšených lymfatických uzlin, a jedinou spolehlivou metodou je tak **chirurgický staging** založený na systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomii (Guo W. et al., 2018). V zásadě je obecně přijímaným faktem, že výkon na lymfatických uzlinách by měl být systematický s kompletním odstraněním tukové lymfatické tkáně v daných anatomických lokalitách. Pouhý uzlinový „sampling“ má velmi nízkou senzitivitu záchytu metastáz i vzhledem k tomu, že téměř 50 % metastáz v lymfatických uzlinách je menších než 1 cm a jen 30 % infiltrovaných uzlin lze odhalit intraoperačně palpací (Girardi F. et al., 1993; Chuang L. et al., 1995). Dalším uznávaným faktem je, že lymfatické uzliny by měly být odstraněny ze všech definovaných lokalit jak v pánvi, tak v paraaortální oblasti až po renální žíly, tedy včetně regionu nad arteria mesenterica inferior, kde se nachází většina paraaortálních uzlinových metastáz (asi 77%) (Dowdy S. C. et al., 2008; Marian A. et al., 2008). Proti provedení jen izolované pánevní lymfadenektomie svědčí data publikovaná autory z Mayo Clinic, kdy v souboru 281 pacientek s endometriálními tumory, které podstoupily systematickou lymfadenektomii, byly ve skupně „high risk“ karcinomů odhaleny metastázy v lymfatických uzlinách ve 22 % případů, z toho 51 % metastáz bylo v pánvi i paraaortálně, 33 % pouze v pánvi, ale v 16 % případů byly uzlinové metastázy nalezeny izolovaně jen v paraaortální oblasti (Mariani A. et al., 2008).

Koncept biopsie sentinelové uzliny (SLN) u karcinomu endometria představuje rozvíjející se experimentální přístup, který je v současnosti předmětem zkoumání a není rutinně prováděn všemi pracovišti (Abu-Rustum N. R., 2014). Otázkou zůstává, která skupina endometriálních karcinomů je vhodná pouze pro disekci sentinelových uzlin namísto systematického výkonu. Není vyřešeno, jak přistupovat k histologickým nálezům (záchytu mikrometastáz a především izolovaných nádorových buněk) plynoucím z uzlinového ultrastagingu a konečně, jak ideálně aplikovat indikátor SLN (barvivo, radionuklid) – intracervikálně, hysteroskopicky peritumorózně nebo peroperačně do děložního fundu (Ballester M. et al., 2011).

Pro úplnost výčtu chirurgických výkonů je potřeba dodat, že v případě serózních adenokarcinomů endometria by měl stagingový chirurgický výkon zahrnovat také totální omentektomii a apendektomii. Radikální hysterektomie je podle současných doporučení omezena jen na případy endometriálních karcinomů kompletně infiltrujících cervikální stroma

až k pericervikální fascii nebo šířících se přes fascii. V těchto případech rozšíření výkonu o resekci parametrií v rámci radikální hysterektomie zajistí dosažení dostatečného lemu zdravé tkáně (Colombo N. et al., 2015; Takano M. et al., 2013).

**Adjuvantní terapie** skládající se z radioterapie (brachyradioterapie ± teleradioterapie) a chemoterapie je zvažována vždy podle definitivního chirurgického stádia onemocnění, histologického typu endometriálního karcinomu, stupně diferenciacie a přítomnosti dalších prognostických faktorů, který byly zmíněny v kapitole 1.2 (Colombo N. et al., 2015).

### 1.3.1 Význam systematické lymfadenektomie

V časných stádiích onemocnění je význam systematické lymfadenektomie předmětem mnoha kontroverzí, protože nebyl jasně potvrzen její terapeutický efekt ve smyslu prodloužení přežití bez choroby nebo celkového přežití (Benedetti P. P. et al., 2008; Kitchener H. et al., 2009). Jasným přínosem je co nejpřesnější definice prognózy pacientek a následně adekvátní zajištění adjuvantní léčbou při odhalení metastáz, protože klinický staging podhodnotí až 23 % endometriálních tumorů považovaných předoperačně za stádia I a II (Creasman W. T. et al., 1987). Důvodem provedení stagingové systematické lymfadenektomie je předoperačně zvýšené relativní riziko přítomnosti uzlinových metastáz, tedy nikoliv přímá detekce infiltrovaných uzlin či jiného extrauterinního rozsevu. Z podstaty je proto tento výkon zatížen vysokým podílem histologicky negativních nálezů v odstraněných lymfatických uzlinách.

Vzhledem k výsledkům publikovaných studií lze usuzovat, že pacientky s karcinomy s vysokým rizikem přítomnosti metastatického postižení (high risk) mohou mít prospěch z provedení kompletního stagingového výkonu, tedy připojení systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie. Obdobně by měla být stagingová lymfadenektomie zvažována u endometriálních tumorů středního rizika metastazování (Kim H. S. et al., 2012; Todo Y. et al., 2010). Naproti tomu u pacientek s „low risk“ karcinomy by neadekvátně radikální chirurgický výkon vedl jen k nárůstu pooperační krátkodobé i dlouhodobé morbidita (Vargas R. et al., 2014). Systematická lymfadenektomie je spojena s delším operačním časem, delší dobou hospitalizace a rekonvalescence a vyšší krevní ztrátou, specificky s ní souvisí také tvorba lymfocyst a výskyt chronického lymfedému (Frost J. A. et al., 2017).

V případě falešně negativních výsledků (nižší senzitivity) předoperační detekce hluboké myometriální invaze či přítomnosti cervikální stromální infiltrace je doporučováno v druhé době systematickou lymfadenektomii doplnit, a to je pro pacientku spojeno s diskomfortem a vyšší operační zátěží (Colombo N. et al., 2015). Variantou managementu endometriálních karcinomů s předoperačně podhodnoceným lokálním rozsahem onemocnění je zajištění



adjuvantní radioterapií. Teleradioterapie v těchto případech histologicky potvrzených „high risk“ karcinomů s chybějícím chirurgickým stagingem je však spojena s 3 – 7% rizikem závažných a 20% rizikem mírných poradiačních komplikací v situaci potenciálně neadekvátní, příliš radikální léčby (Creutzberg C. L. et al., 2001).

#### **1.4 Předoperační staging endometriálního karcinomu**

Volba zobrazovacích metod v předoperačním vyšetření pacientek s endometriálním karcinomem se liší mezi jednotlivými pracovišti. Pro stanovení stupně myometriální invaze, přítomnosti či nepřítomnosti cervikální stromální invaze a posouzení extrauterinního šíření v pánvi je využitelná **transvaginální (transrektální) ultrasonografie** nebo **magnetická rezonance pánve** (Epstein E., Blomqvist L., 2014). Ultrasonografie stejně jako magnetická rezonance vykazují srovnatelně vysokou rozlišovací schopnost v pánvi díky obdobnému rozlišení měkkých tkání. Několika studiemi bylo ověřeno, že je-li ultrasonografické vyšetření prováděno erudovaným ultrasonografistou, pak dosahuje diagnostické přesnosti shodné s magnetickou rezonancí (Antonsen S. L. et al., 2013; Özdemir S. et al., 2010; Savelli L. et al., 2008). Navíc mezi výhody ultrasonografie lze počítat širokou dostupnost, nižší cenu vyšetření, dobrou toleranci pacientkami a absenci jakýchkoliv kontraindikací k vyšetření. Nelze-li využít přístup transvaginální, pak je možné tutéž sondu zavést transrektálně při identickém tkáňovém rozlišení v pánvi. Při vyšetření nejsou standardně aplikovány žádné kontrastní látky a není potřeba speciální příprava či lačnění, a to ani pro transrektální přístup. Podle současně platných evropských doporučení, která vznikla jako konsensus tří velkých lékařských společností zabývajících se onkogynekologií (ESGO, Evropská společnost pro gynekologickou onkologii; ESMO, Evropská společnost pro onkologii v medicíně a ESTRO, Evropská společnost radiačních onkologů) je úloha transvaginální ultrasonografie podporována právě pro své výhody jako metoda první volby v lokálním stagingu zhoubného nádoru endometria (Colombo N. et al., 2015).

Hlavním úkolem předoperačního zobrazení je zejména spolehlivě identifikovat skupinu endometriálních tumorů s hlubokou myometriální invazí mezi středně a dobře diferencovanými endometroidními adenokarcinomy podle předoperační biopsie, protože u nich riziko extrauterinního šíření stoupá a jsou tak překlasifikovány na „intermediate risk“ karcinomy s doporučením rozšířit operaci o systematickou lymfadenektomii. Předoperační stanovení invaze do cervikálního stromatu hraje rovněž roli při plánování uzlinového stagingového výkonu, nicméně přísná indikace radikální hysterektomie ve stádiu II se opouští a jediným kritériem zůstává dosažení lemu zdravé tkáně. Neodmyslitelnou součástí předoperačního

vyšetření je také vyloučit současnou infiltraci vaječníků a vejcovodů či přítomnost synchronního ovariálního nádoru (nejčastěji granulózového nádoru ovária) (Colombo N. et al., 2015).

Pro stanovení extrapelvického šíření nádoru (postižení spádových lymfatických uzlin, detekce vzdálených metastáz) je doporučeno **vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT)** jako standardních stagingových metod (Colombo N et al., 2015). Uplatnění těchto zobrazovacích metod (CT anebo PET/CT) při diagnostice postižení myometria nebo děložního hrdla je značně limitované z důvodu nízkého měkkotkáňového kontrastu. Pro identifikaci metastaticky postižených pánevních nebo paraaortálních lymfatických uzlin při diagnóze zhoubného nádoru endometria je udávána senzitivita CT s kontrastem asi 41 % a specifická 98 % (Kitajima K. et al., 2011). V případě PET/CT senzitivita dosahuje 57 – 85 % a specifická se pohybuje v rozmezí 91 – 98 %. Vzhledem k nízké senzitivitě je evidentní, že negativní nález na PET/CT nevylučuje přítomnost uzlinových metastáz (Antonsen S. L. et al., 2013; Husby J. A. et al., 2015; Chang M. C. et al., 2012; Kitajima K. et al., 2011). Je zřejmé, že tyto dvě zobrazovací metody nemohou nahradit chirurgický staging, lze je však využít pro plánování dalšího managementu u pacientek neúrodných po zdravotní stránce k systematické lymfadenektomii.

#### **1.4.1 Ultrasonografie v předoperačním lokálním stagingu endometriálního karcinomu**

Při transvaginálním (transrektálním) ultrasonografickém hodnocení lokálního šíření endometriálního karcinomu v děloze vycházíme ze subjektivního posouzení ultrazvukového nálezu erudovaným lékařem, které dosahuje pro detekci **stupně myometriální invaze** senzitivity v rozmezí 61 – 93 % a specifický 71 – 92 % (Akbayir O. et al., 2011; Alcazar J. L. et al., 2009; Antonsten S. L. et al., 2013; Mascilini F. et al., 2013; Savelli L. et al., 2008; Sawicki W. et al., 2003). Meta-analýza dat ze souboru 2773 pacientek s 38% prevalencí hluboké myometriální invaze prokázala souhrnnou senzitivitu ultrasonografie v detekci hluboké invaze do děložní svaloviny 82 % při specifické 81 % (Alcazar J. L. et al., 2015).

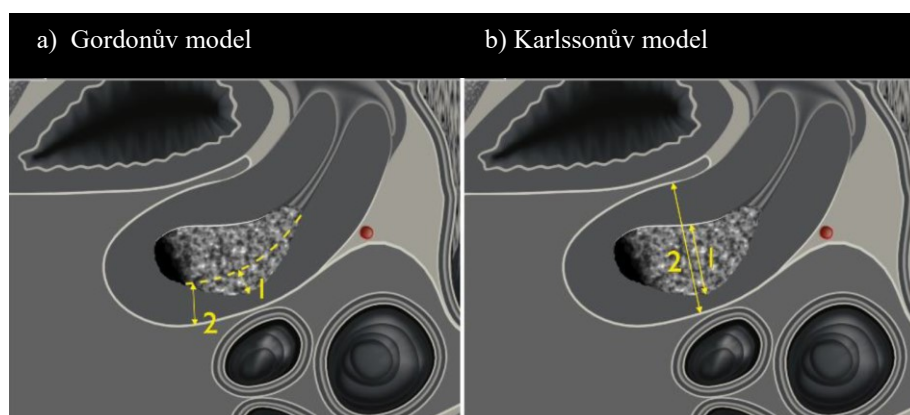
Při subjektivním ultrasonografickém hodnocení **šíření nádoru do cervikálního stromatu** se podle publikovaných dat senzitivita pohybuje v rozmezí 25 – 93 % a specifická v rozmezí 85 – 99 %. (Akbayir O. et al., 2011; Antonsten S. L. et al., 2013; Savelli L. et al., 2008; Özdemir S. et al., 2010; Mascilini F. et al., 2013; Sawicki W. et al., 2003). Recentní meta-analýza ukázala v populaci 1751 žen s 16,3% prevalencí infiltrace cervikálního stromatu senzitivitu ultrasonografie 63 % a specifickou 91 % (Alcazar J. L. et al., 2018).

#### 1.4.1.1 Ultrasonografické stanovení stupně myometriální invaze – objektivní metody

Několik studií se zabývalo využitím objektivních ultrasonografických parametrů jako prediktorů hluboké myometriální invaze. Tyto objektivní parametry zahrnovaly měření specifických rozměrů tumoru, celé dělohy, šíře okolního myometria, nejmenší vzdálenosti nádoru od serózy a výpočty jejich poměrů (Alcazár J. L. et al., 2015; De Smet F. et al., 2006; Gordon A. N. et al., 1990; Karlsson B. et al., 1992; Mascilini F. et al., 2013). Cílem těchto technik zakládajících se na jednoduchých měřeních je zvýšit reprodukovatelnost ultrasonografického vyšetření při predikci stupně myometriální invaze, usnadnit interpretaci nálezů a zajistit tak dostatečnou diagnostickou přesnost i pro méně erudované ultrasonografisty.

Jedním z nejdéle známých modelů pro stanovení stupně myometriální invaze je **Gordonův model**, který byl poprvé publikován v roce 1990 (Gordon A. N. et al., 1990). Hloubka invaze je stanovena jako poměr hloubky maximální nádorové invaze k celkové šíři nepostiženého myometria. Senzitivita ultrazvuku v detekci hloubky invaze do myometria v této původní práci na kohortě 25 pacientek dosáhla 76 % a specifická 75 % (viz obr. 1a).

Nedlouho poté byl představen **Karlssonův model** (Karlsson B. et al., 1992). Tento slibný model je založený na poměru předozadního rozměru tumoru v místě nejhlubší invaze do myometria k předozadnímu rozměru dělohy v tomtéž místě. Tento model se zvoleným limitem svědčícím pro hlubokou myometriální invazi (cut-off  $\geq 0,5$ ) dosáhl ve studijní skupině 30 pacientek senzitivity 79 % a specifické 100 % (viz obr. 1b).



**Obr. 1** *Objektivní metody stanovení myometriální invaze*

Další objektivní měření pro predikci hluboké myometriální invaze bylo publikováno Alcazárem a kolektivem v roce 2009 (Alcazár J. L. et al., 2009). Na kohortě 69 pacientek testovali v trojrozměrném zobrazení dělohy využití minimální vzdálenosti tumoru od děložní serózy k detekci „high risk“ endometriálních karcinomů. Dle výsledků Alcazárovy práce dosáhla zvolená vzdálenost tumoru od serózy (cut-off  $\leq 9$  mm) senzitivity 100% a specifické 61 %

v predikci hluboké myometriální invaze. Ve shodné kohortě pacientek však subjektivní hodnocení hloubky invaze do děložní svaloviny dosáhlo senzitivity 93 % a specificity 82 %. Zkoumané objektivní modely tedy zcela nedosáhly efektivity subjektivního expertního hodnocení.

Dosud největší práce zabývající se aplikací objektivních ultrasonografických modelů v předoperačním lokálním stagingu endometriálního karcinomu byla publikována Masciliniovou a kolektivem (Mascilini F. et al., 2013). Této multicentrické prospektivní studie se zúčastnilo celkem 144 žen a bylo v ní srovnáno subjektivní hodnocení myometriální invaze erudovaným ultrasonografistou s několika objektivními měřeními a výpočty (viz tab. 5).

Tato práce prokázala, že subjektivní ultrasonografické hodnocení infiltrace svaloviny dělohy je stejně nebo více přesné než objektivní modely. Z objektivních měření dosáhl nejvyšší přesnosti Karlssonův poměr. Navíc jeho optimální hodnota pro přítomnost hluboké myometriální invaze stanovená statistickou analýzou (cut-off  $\geq 0,53$ ) se lišila jen minimálně od původní představy vycházející z pravidel stagingu FIGO 2009 (cut-off  $\geq 0,5$ ). Karlssonův model tak lze v praxi nejlépe využít pro svoji jednoduchost (Mascilini F. et al., 2013). Tato studie také odhalila, že využití trojrozměrného ultrasonografického zobrazení nezvyšuje diagnostickou přesnost hodnocení myometriální invaze (viz tab. 5).

Stanovení hloubky myometriální invaze (n = 144 pacientek)	Hodnota cut-off*	Senzitivita [%]	Specificita [%]	AUC (95% CI)
Subjektivní hodnocení	-	76,7	81,0	0,79 (0,71 - 0,87)
Karlssonův poměr	$\geq 0,53$	71,7	76,2	0,80 (0,71 - 0,86)
Minimální vzdálenost tumor-seróza / předozadní rozměr dělohy	$\leq 0,14$	81,7	72,6	0,79 (0,71 - 0,87)
Minimální vzdálenost tumor-seróza	$\leq 7,1$ mm	85,0	50,0	0,78 (0,70 - 0,86)
Šíře endometria	$\geq 28,5$ mm	55,0	84,5	0,74 (0,66 - 0,83)
Objem tumoru /objem dělohy 3D	$\geq 0,19$	60,0	84,5	0,75 (0,67 - 0,84)
Objem tumoru 3D	$\geq 9,9$ ml	68,3	66,7	0,72 (0,64 - 0,81)

**Tab. 5** Srovnání subjektivního ultrasonografického hodnocení myometriální invaze a objektivních parametrů pro její predikci (Mascilini F. et al., 2013)

\*Optimální limity stanoveny na základě statistické analýzy.

(3D, trojrozměrné zobrazení; AUC, area under curve; 95% CI, 95% interval spolehlivosti)

V recentní meta-analýze bylo srovnáno subjektivní stanovení hluboké myometriální invaze se dvěma nejstaršími a nejčastěji používanými objektivními výpočty - Gordonovým a Karlssonovým poměrem (Alcazar J. L. et al., 2015). Dle těchto výsledků, které jsou však zatíženy velkou heterogenitou zařazených studií, nebyl mezi testovanými metodami nalezen žádný statisticky signifikantní rozdíl v přesnosti predikce hluboké infiltrace myometria (viz tab.

6). Je třeba zdůraznit, že v žádné práci nebyly všechny tři postupy aplikovány najednou v jedné kohortě pacientek.

Stanovení hloubky myometriální invaze (n = 2773 pacientek)	Senzitivita (95% CI) [%]	Specifická (95% CI) [%]	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
Subjektivní hodnocení	78 (72 – 83)	81 (71 – 87)	4,00 (2,60 - 6,30)	0,27 (0,20 - 0,38)
Gordonův poměr	85 (60 – 95)	80 (65 – 90)	4,30 (2,30 - 7,90)	0,19 (0,06 - 0,56)
Karlssonův poměr	84 (76 – 90)	82 (76 – 86)	4,60 (3,30 - 6,30)	0,19 (0,12 - 0,30)

**Tab. 6** Srovnání subjektivního ultrasonografického hodnocení myometriální invaze a objektivních výpočtů publikovaných Gordonem a Karlssonem v meta-analýze 24 studií (Alcazar J. L. et al., 2015)

(95% CI, 95% interval spolehlivosti; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio)

#### 1.4.1.2 Ultrasonografické stanovení přítomnosti cervikální stromální invaze

##### – objektivní metody

Doposud byl publikován jediný objektivní ultrasonografický parametr sloužící k predikci přítomnosti infiltrace stromatu děložního hrdla. Jedná se o **vzdálenost kaudální porce nádoru od zevní branky**. Ve studii Masciliniové a kolektivu tento parametr vykázal při srovnání se subjektivním hodnocením statisticky nesignifikantně vyšší senzitivitu, avšak signifikantně nižší specifitu, která je klíčovým ukazatelem při hodnocení šíření endometriálního tumoru do cervikálního stromatu (viz tab. 7) (Mascilini F. et al., 2013).

Stanovení cervikální stromální invaze (n = 144 pacientek)	Hodnota cut-off*	Senzitivita [%]	Specifická [%]	AUC (95% CI)
Subjektivní hodnocení	-	53,8	93,2	0,74 (0,61 - 0,86)
Vzdálenost distálního pólu nádoru od zevní branky	≤ 20,5 mm	73,1	62,7	0,75 (0,64 - 0,85)

**Tab. 7** Srovnání subjektivního ultrasonografického hodnocení cervikální stromální invaze a objektivního parametru pro její predikci (Mascilini F. et al., 2013)

\*Optimální limity stanoveny na základě statistické analýzy.

(AUC, area under curve; 95% CI, 95% interval spolehlivosti)

Další technikou, kterou lze použít pro objektivní posouzení přítomnosti cervikální stromální infiltrace je nález nádorové tkáně ve vzorku z **endocervikální kyretáže** jako součásti frakcionované kyretáže děložního hrdla a těla. Je potřeba upozornit, že po revizi klasifikace FIGO v roce 2009 (Pecorelli S., 2009), odrážející lépe klinickou prognózu pacientek s endometriálním karcinomem, již nejsou do stádia II řazeny tumory šířící se z těla děložního pouze povrchově ve sliznici endocervikálního kanálu. Tyto tumory byly dle systému FIGO

1988 (Shepherd J. H., 1989) klasifikovány jako stádium IIA, ačkoli jejich prognóza byla srovnatelná nebo lepší než u nádorů s hlubokou myometriální invazí stádia I. Původně udávaná vysoká diagnostická přesnost endocervikální kyretáže pro předoperační záchyt stádia II dle FIGO 1988 (PPV, pozitivní prediktivní hodnota 86,7 % a NPV, negativní prediktivní hodnota 92,2 %) (Bijen C. B. et al., 2009) tak v současnosti klesá, protože část falešně pozitivních výsledků tvoří pouhé postižení endocervikální sliznice. V práci Haldorsenové a kolektivu vykazala frakcionovaná kyretáž při záchytu postižení stromatu děložního hrdla ve srovnání s magnetickou rezonancí (senzitivita 59 %, specifická 91 %) především nižší specifický (senzitivita 65 %, specifická 79 %) (Haldorsen I. S. et al., 2012). Ve studii Masciliniové a kolektivu se objevila další nevýhoda endocervikální kyretáže, kterou je její nespolehlivost. Endocervikální kyretáž v této práci dosáhla pro detekci cervikální stromální invaze senzitivity 56 % a specifický 89 %, ale 10 % všech předoperačních biopsií bylo neadekvátních. V těchto případech nebylo možné provést histologické vyšetření vzorku z děložního hrdla kvůli nedostatečnému množství odebrané tkáně (Mascilini F. et al., 2013).

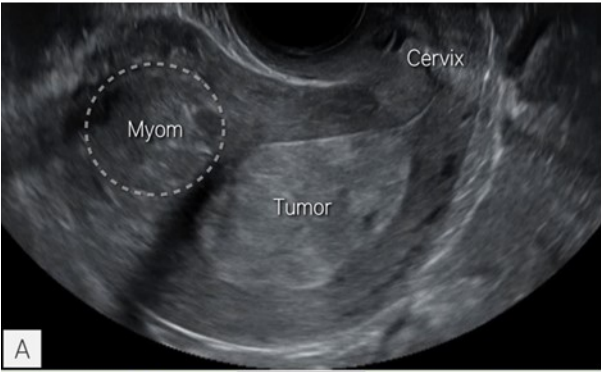
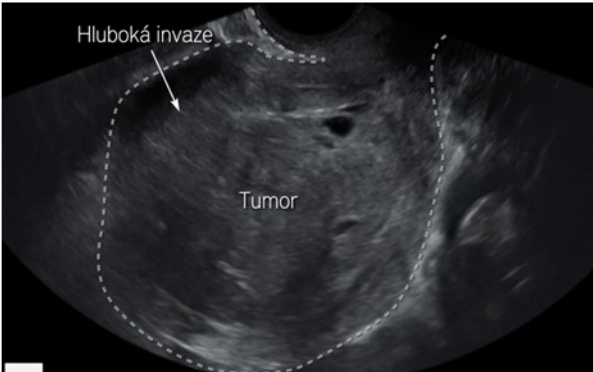

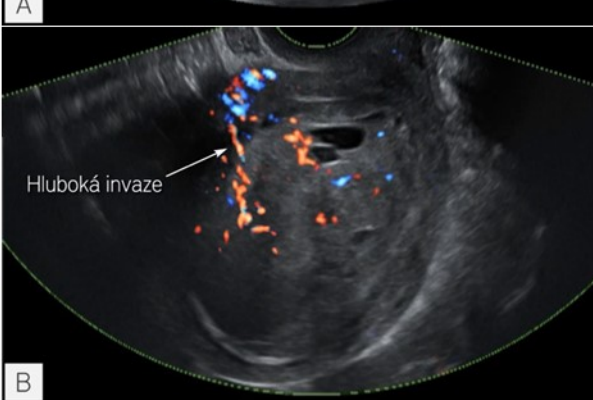
Jako slibná metoda k předoperačnímu ověření infiltrace cervikálního stromatu se jeví **hysteroskopie**, která umožňuje detailní zobrazení endocervikálního kanálu a odběr biopsie pod kontrolou zraku. Ve studii Ørtoftové a kolektivu dosáhla hysteroskopie nejvyšší diagnostické přesnosti při záchytu cervikální stromální invaze (senzitivita 73%, specifická 97 %) ve srovnání s transvaginální ultrasonografií (senzitivita 38 %, specifická 89 %) a magnetickou rezonancí (senzitivita 54%, specifická 91%) (Ørtoft G. et al., 2013). Klinický význam kombinace hysteroskopie a MR v předoperačním stagingu endometriálního karcinomu bude diskutován v kapitole 5.

#### **1.4.1.3 Prognosticky nepříznivé ultrasonografické rysy endometriálních tumorů**

Korelace mezi výsledky předoperačního a definitivního histologického vyšetření není optimální. Problematické zůstává hodnocení stupně diferenciac (grade) endometroidních karcinomů z předoperační biopsie nezávisle na tom, jsou-li vzorky získány kyretáží, aspirací pipellou či cíleným odběrem při hysteroskopii. Důvodem této diskrepance může být nehomogenní struktura endometriálních nádorů a z toho plynoucí nereprezentativnost tkáně získané zvolenou biotickou metodou. Svou roli hraje také vyšší variabilita hodnocení gradingu tumoru různými patologi (Nofech Mozes S. et al., 2012). U patologi nejčastěji dochází k předoperačnímu podhodnocení stupně diferenciac u endometroidních karcinomů, které mají ve finální histologii potvrzen grade 2 (Helpman L. et al., 2014). Předoperační podhodnocení stupně diferenciac zhoubného nádoru endometria se objevuje asi v 16 – 25 % případů,

nadhodnocení méně často, do 20 % případů (Martinelli F. et al., 2017; Vissen N. C. et al., 2017; Werner H. M. et al., 2013). Navíc nesprávné předoperační zhodnocení histologického typu tumoru se týká asi 2,5 % serózních či světlobuněčných adenokarcinomů a 1% karcinosarkomů prokázaných v defitivním preparátu, které jsou předoperačně patologi mylně hodnoceny jako endometroidní karcinomy (Ben-Shachar I. et al., 2005; Goudge C. et al., 2004). Klinický dopad má především předoperačně chybné podhodnocení endometroidních nádoru špatně diferencovaných (grade 3) a non-endometroidních, které měly být zařazeny do skupiny vysoce rizikových pro metastazování (high risk) s odpovídajícím radikálním výkonem nezávisle na klinickém lokálním stádiu onemocnění.

Z důvodu neadekvátní shody předoperační a finální histologie u endometriálních karcinomů je snahou definovat ultrasonografické parametry, které by mohly přispět ke správné předoperační identifikaci tumorů nepříznivého histologického typu a horšího stupně diferenciace a upozornit tak na riziko bioptického podhodnocení. Evropská multicentrická studie vedena Epsteinovou a kolektivem testovala tyto ultrasonografické parametry ve skupině 144 pacientek se zhoubným nádorem endometria. Na základě podrobné statistické analýzy byly následně vybrány **sonomorfologické a dopplerovské (vaskulární) charakteristiky** asociované s přítomností nádorů s nízkým nebo vysokým rizikem extrauterinního šíření (viz tab. 8) (Epstein E. et al., 2011). Bylo prokázáno, že „high risk“ karcinomy jsou častěji hypoechogenní anebo non-uniformní (nehomogenní), mají vysoký stupeň perfúze a nejčastěji jsou zásobeny mnohočetnými cévami vstupujícími junkční zónou v různých místech. Naproti tomu „low risk“ karcinomy jsou převážně hyperechogenní, jejich vaskularizace je nulová nebo nízkého stupně a zobrazujeme u nich jen jednu zásobující cévu procházející endometrium-myometriální junkcí či několik cév vstupujících do nádoru v jednom místě.

Endometriální karcinom s nízkým rizikem metastazování	Endometriální karcinom s vysokým rizikem metastazování
 <p>A</p>	 <p>A</p>
 <p>B</p>	 <p>B</p>
Menší nádory (nižší endometriální šíře)	Větší nádory (vyšší endometriální šíře)
Pravidelná junkční zóna	Nepravidelná junkční zóna
Žádná nebo nízká perfúze nádoru	Střední nebo vysoká perfúze nádoru
Žádné cévy nebo céva/cévy vstupující z myometria do nádoru v jednom místě	Mnohočetné cévy vstupující na různých místech z myometria do nádoru

**Tab. 8** Sonomorfologické (A) a dopplerovské (B) charakteristiky endometriálních karcinomů s nízkým a vysokým rizikem metastazování do lymfatických uzlin

#### 1.4.1.4 Matematické modely v předoperační stratifikaci pacientek s endometriálním karcinomem

V současnosti je racionálním přístupem při plánování stagingového chirurgického výkonu kombinovat předoperační biopsii se zobrazovací metodou, i přes výše uvedené nepřesnosti obou technik a třídit tak endometriální nádory dle rizika metastazování a celkové prognózy pacientek. Zároveň se objevuje snaha vytvořit algoritmy, které umožní jednoduše interpretovat data získaná předoperační biopsií a transvaginální ultrasonografií a redukovat diagnostickou chybu obou těchto metod. Cílem těchto postupů je především získat exaktní a jednoduchý nástroj pro předoperační identifikaci „high risk“ karcinomů.



Jeden z prvních matematických modelů byl **logistický regresní model** publikován De Smetem a kolektivem v roce 2006 (De Smet F. et al., 2006). Model vycházel z prospektivně získaných dat v souboru 97 pacientek a jeho přesnost byla následně ověřena v kohortě 76 žen s endometriálním karcinomem. Tento algoritmus založený na logistické regresi zpracovával vstupní údaje o stupni diferenciacie tumoru získané z předoperační biopsie (grade), počtu myomů, šíři endometria (mm) a objemu endometriálního tumoru (resp. endometria) vypočteného na základě měření tří na sebe kolmých rozměrů (ml). Schopnost predikce přítomnosti hluboké myometriální invaze (senzitivita 50 % a specifita 75 %; při optimálním cut-off  $\geq 0,45$ ) se však při prospektivní validaci nevyrovnala subjektivnímu expertnímu hodnocení (senzitivita 61 % a specifita 80%), nevýhodou byla také relativně vysoká složitost.

Van Holsbeková a kolektiv vyvinuli na základě statistické analýzy Evropské multicentrické studie probíhající v letech 2007 až 2009 další prediktivní model předoperační detekce zhoubného nádoru děložního těla s vysokým rizikem metastazování. Celkem bylo zkoumáno 25 různých proměnných ve skupině 125 pacientek (ultrasonografické, histologické a demografické parametry). Nejpresnější a rutinně nejlépe použitelné se ukázaly dva nové modely. **Objektivní model** vycházející z předoperačního stupně diferenciacie nádoru a měření minimální vzdálenosti nádoru od děložní serózy a dále **subjektivní model** založený na předoperačním histologickém gradingu v kombinaci se subjektivním posouzením hloubky myometriální invaze. Po statistické analýze a využití logistické regrese bylo možné stanovit pravděpodobnost přítomnosti „high risk“ endometriálního karcinomu  $y/(1+e^{-z})$  v objektivním modelu při  $z = [-0,4468 + 1,2921 \times \text{předoperační grading} - 0,2292 \times \text{minimální vzdálenost tumor-seróza}]$  a pro subjektivní model při  $z = [-2,6276 + 1,1458 \times \text{předoperační grading} + 2,2514 \times \text{subjektivní hodnocení hloubky invaze}]$ . Tyto matematické modely se zdají lépe využitelné v praxi pro svou jednoduchost ve výběru vstupních parametrů.

#### **1.4.2 Využití magnetické rezonance v předoperačním lokálním stagingu endometriálního karcinomu**

Magnetická rezonance (MR) je uznávána jako velmi přesná metoda pro detekci rozsahu pánevního postižení a to platí i pro lokální staging endometriálního karcinomu. Rutinně se využívá nejméně dvou T2 vážených sekvencí ve dvou na sebe kolmých rovinách a T1 vážené sekvence s intravenózním kontrastem. Podání kontrastní látky je doporučováno vzhledem ke zdokumentované, významně lepší diagnostické přesnosti pro stanovení hluboké myometriální invaze. Endometriální karcinomy jsou zachyceny typicky jako mírně hyperintenzní v T2 vážených obrazech a hypointenzní ve srovnání s okolním myometriem na

T1 vážených sekvencích (Kinkel K. et al., 2009). Při hodnocení myometriální invaze pomocí MR je udávána senzitivita 33 – 100 % a specificita 44 – 100 %. Pro záchyt postižení stromatu děložního hrdla se pohybuje senzitivita MR v rozmezí 33 – 69 % a specificita 82 – 96 % (Antonsen S. L. et al., 2013; Celik C. et al., 2010; Haldorsen I. S. et al., 2012).

Recentně provedená meta-analýza zahrnující studie srovnávající přesnost transvaginální ultrasonografie a magnetické rezonance v předoperační detekci hluboké myometriální invaze nenašla statisticky signifikantní rozdíly mezi těmito dvěma zobrazovacími metodami (Alcazar J. L. et al., 2017). Magnetická rezonance dosáhla v této práci souhrnné senzitivity 83 % a specificity 82 %, zatímco transvaginální ultrasonografie měla souhrnnou senzitivitu 75 % a specificitu 86 %. S přihlédnutím k ceně vyšetření a jeho rozšířenosti doporučují autoři ultrasonografii jako metodu první volby při předoperačním vyšetření zhoubných nádorů endometria.

Argument, že magnetická rezonance je v porovnání s ultrasonografií zatížena menší subjektivitou vyšetření, a tedy není tak zásadně závislá na erudici vyšetřujícího, neobstojí při detailním pohledu na studie reprodukovatelnosti. Porovnání shody radiologů v hodnocení snímků z magnetické rezonance při predikci myometriální invaze odhalilo velký rozptyl dle hodnoty kappa (hodnota kappa, 0,16 – 0,91). Pro detekci infiltrace cervikálního stromatu se hodnota kappa pohybovala mezi 0,46 – 0,77 (Haldorsen I. S. et al., 2012; Hori M. et al., 2009; Rechichi G. et al., 2010). Obdobně koncipovaná studie zaměřená na interobservační variabilitu v detekci hluboké myometriální invaze mezi expertními ultrasonografisty prokázala hodnotu kappa mezi 0,24 – 0,81 a pro shodu stanovení infiltrace cervikálního stromatu hodnotu kappa mezi 0,33 – 0,77 (Eriksson L. S. et al., 2015). Obě zobrazovací metody tedy mají podobnou míru shody, respektive neshody mezi různými vyšetřujícími.

Výhoda magnetické rezonance s podáním kontrastní látky při stanovení míry invaze endometriálního karcinomu do myometria spočívá ve vysokém tkáňovém kontrastu, který lze využít v případech, kdy jsou akustické podmínky při ultrasonografickém vyšetření významně limitované. Jedná se o případy, kdy nelze ultrasonograficky adekvátně ohodnotit junkční zónu z důvodu napřímené dělohy, výrazných akustických stínů způsobených děložními myomy a kalcifikacemi. Jelikož magnetická rezonance a ultrazvuk mají podobné limitace, nemusí ani vyšetření magnetickou rezonancí vést k jasným závěrům a jako diagnostický test druhého stupně lze využít pouze **intraoperační histologické vyšetření** zmraženým řezem (frozen section) (Akbayir O. et al., 2012; Celik C. et al., 2010; Savelli L. et al., 2012; Tanaka T. et al., 2015).

## 2. HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE

Cílem **prospektivní práce našeho pracoviště** (single unit study) bylo ověřit *diagnostickou přesnost transvaginální (transrektální) ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu*, tedy stanovit schopnost detekce stupně myometriální invaze a přítomnosti infiltrace stromatu děložního hrdla. Přesnost subjektivního hodnocení erudovaným ultrasonografistou jsme srovnali s objektivními měřeními a výpočty v jednom souboru pacientek a následně jsme analyzovali, zda se objektivní modely subjektivnímu hodnocení vyrovnají. Výhodou objektivních technik je, že jsou založeny na jednoduše měřitelných parametrech. Pro jejich fungování a správné měření zvolených parametrů (například šířky nádoru, hloubky invaze nádoru do myometria atd.) je ovšem určitá ultrasonografická erudice nezbytná (například pro zobrazení přítomnosti a kontur nádoru). Zároveň jsme chtěli identifikovat *ultrasonografické, histologické, biometrické či demografické faktory* vedoucí k diagnostické chybě, na které by se vyšetřující měli zaměřit. Z našich závěrů jsme chtěli doporučit postupy, které by měly riziko předoperačního podhodnocení nebo nadhodnocení lokálního stagingu endometriálního karcinomu minimalizovat. Důležitým výstupem naší práce bylo na základě standardizovaného studijního protokolu sestavit *doporučenou metodiku* pro předoperační ultrasonografické vyšetření žen s histologicky potvrzeným endometriálním karcinomem. Tyto postupy se měly stát vodítkem pro lékaře z onkogynekologických center České republiky, kteří se ultrasonografickou diagnostikou a stagingem zabývají.

V **Evropské multicentrické studii** jsme plánovali naše data využít k *externí validaci nově vytvořených i původních matematických modelů* sloužících k předoperační stratifikaci endometriálních tumorů na nízké a vysoce rizikové pro metastatické šíření. Pokud by byla u těchto matematických algoritmů prokázána dostatečná přesnost v predikci přítomnosti „high risk“ karcinomů, bylo by je možné využít k plánování rozsahu chirurgického stagingového výkonu.

V rámci **Mezinárodní skupiny IETA** (International Endometrial Tumor Analysis) jsme využili naše zkušenosti z příprav studijního protokolu a následně jsme se podíleli na sběru dat do velké multicentrické studie, zaměřené mimo jiné na *identifikaci ultrasonografických charakteristik asociovaných s nepříznivým histotypem nebo vyšším gradingem tumorů a vyšším stádiem onemocnění*.

Shrnutí specifických úkolů naší práce:

1a) Stanovení senzitivity, specificity, pozitivní a negativní prediktivní hodnoty, celkové přesnosti a AUC (area under curve) subjektivního hodnocení lokálního stagingu endometriálního karcinomu a objektivních metod publikovaných Gordonem (Gordon A. N. et al., 1990) a Karlssonem (Karlsson B. et al., 1992) v našem souboru pacientek. Úkolem bylo ověřit hypotézu, že se tyto objektivní modely diagnostickou přesností vyrovnají subjektivnímu hodnocení, které je považováno za referenční standard ultrasonografického vyšetření.

1b) Stanovení sonomorfologických a dopplerovských charakteristik zhoubných nádorů endometria, které statisticky signifikantně korelují s hlubokou myometriální invazí či infiltrací cervikálního stromatu, a určení faktorů vedoucích k subjektivnímu ultrasonografickému podhodnocení či nadhodnocení lokálního stagingu v naší skupině pacientek.

1c) Vytvoření doporučené metodiky ultrasonografického vyšetření žen s endometrálním karcinomem na základě metodiky našeho studijního protokolu.

2) Ověření přesnosti predikčních modelů pro rozdělení endometriálních tumorů na „low risk“ a „high risk“ v naší skupině pacientek. Cílem bylo porovnání výsledků nových modelů, které byly vytvořeny v rámci Evropské multicentrické studie vedené Van Holsbekovou se starším Karlssonovým modelem (Karlsson B. et al., 1992), logistickým regresním modelem autora De Smeta (De Smet F. et al., 2006) a se strategií založenou pouze na výsledku předoperační biopsie

3) Identifikace typických sonomorfologických a dopplerovských rysů asociovaných s přítomností dobře nebo středně diferencovaných endometroidních adenokarcinomů nebo naopak s nálezem špatně diferencovaných a non-endometroidních karcinomů. V rámci Mezinárodní multicentrické studie skupiny IETA byl stanoven výzkumný cíl potvrdit, zda lze ultrasonograficky odlišit „low risk“ a „high risk“ endometriální karcinomy (Epstein E. et al., 2011).

### 3. METODIKA

#### 3.1 Prospektivní studie našeho pracoviště (single unit study)

Do studie byly zařazeny všechny pacientky s biopsicky verifikovaným endometriálním karcinomem, které podstoupily v Onkogynekologickém centru Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN ultrasonografické vyšetření a následně chirurgický výkon mezi lednem 2009 a prosincem 2011. Předoperační biopsie nádoru byla provedena hysteroskopicky nebo frakcionovanou kyretáží podle volby odesílajícího pracoviště a výsledky endocervikální kyretáže byly zaznamenány zvlášť, pokud byly k dispozici. Před vlastním zahájením náboru pacientek byl vypracován protokol obsahující všechny zkoumané ultrasonografické parametry a podle tohoto protokolu byla každá pacientka vyšetřena, vždy během jednoho měsíce před plánovanou operací.

Chirurgický výkon vždy zahrnoval prostou extrafasciální hysterektomii s bilaterální adnexektomií provedenou laparotomicky nebo laparoskopicky. Radikální hysterektomie byla vyhrazena pro případy předoperačně ultrazvukem diagnostikované infiltrace cervikálního stromatu s přihlédnutím ke klinickému stavu pacientky. Skupina pacientek, která byla dle předoperačního histotypu, stupně diferenciacie tumoru a ultrasonografického stanovení lokálního stagingu zařazena do nízkého rizika uzlinového postižení, lymfadenektomií nepodstoupila. U všech ostatních pacientek bylo provedeno systematické odstranění lymfatických uzlin v pánvi a v paraaortální oblasti, pokud nebylo interní a anesteziologické omezení pro extensivní stagingovou operaci. Pánevní lymfadenektomie dle standardů operativy představovala systematickou resekcí veškeré tukové lymfatické tkáně v prostoru ohraničeném kaudálně vena circumflexa ilium profunda a kraniálně bifurkací aorty. Pánevní lymfatické uzliny byly dle našeho chirurgického protokolu separovaně odstraněny z oblasti vasa iliaca externa, vasa iliaca interna, vasa iliaca communis, fossa obturatoria, a to na obou stranách pánve, a dále z presakrální oblasti. Paraaortální lymfadenektomie byla systematicky provedena od bifurkace aorty po úroveň odstupu renálních žil a zahrnovala tak skupiny lymfatických uzlin pre- a parakaválních, interaortokaválních, pre- a paraaortálních.

Požadavky na histologické vyšetření preparátu z hysterektomie vycházely rovněž ze standardních doporučení a zahrnovaly stanovení histologického typu a stupně diferenciacie, přítomnosti lymfovaskulární invaze, zastoupení hormonálních receptorů, určení velikosti dělohy a nádoru ve třech rozměrech, uložení nádoru v děloze, stanovení hloubky myometriální invaze s přesným měřením nejmenší vzdálenosti tumoru od děložní serózy a měřením šíře nepostiženého myometria, stanovení infiltrace cervikálního stromatu a popis současných

benigních uterinních patologií – myomů. Klasifikace zhoubných nádorů endometria byla založena na doporučeních WHO (World Health Organization) (Silverberg S. G. et al., 2003), pro histopatologický staging jsme použili kritéria TNM klasifikace maligních tumorů UICC (International Union Against Cancer) a pro klinický staging sloužil systém FIGO 2009 (Pecorelli S., 2009).

Při předoperačním ultrasonografickém vyšetření byl využíván ultrazvukový přístroj Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria) s endovaginální sondou o frekvenci 5 – 9 MHz (RIC5-9) a s abdominální konvexní sondou o frekvenci 2 – 5 MHz (4C-RS). Ultrazvukové vyšetření bylo provedeno transvaginálním nebo transrektálním přístupem. Transrektální přístup byl využíván v případech, kdy nebylo možné zavést endoluminální sondu do pochvy (stenóza pochvy, pacientka virgo a jiné) (Fischerová, D. 2010). Standardem bylo dvourozměrné zobrazení dělohy ve škále šedi (B-mode) s připojením dopplerovského vyšetření. Pro každou pacientku byly uloženy statické snímky se všemi měřeními a videoklipy ve škále šedi a s dopplerovským zobrazením. U všech pacientek bylo následně provedeno transabdominální vyšetření jako nezbytná součást předoperačního ultrasonografického stagingu v onkogynekologii, nebylo však předmětem zkoumání naší studie (Fischerova D., 2011).

Transvaginální (transrektální) ultrasonografické vyšetření bylo provedeno v gynekologické poloze s vyprázdněným močovým měchýřem. Transvaginální (transrektální) přístup představuje optimální možnost zobrazení celé dělohy – děložního hrdla, děložní dutiny, endometria, junkční zóny, myometria, děložní serózy (perimetria), ale také adnex a pánevního peritonea. Umožňuje zároveň zobrazit močový měchýř a rektosigmoideum, v pánvi uložené střevní kličky ilea a lymfatické uzliny parauterinní, mezenterální (mesorectum, mesocolon sigmoidea) a retroperitoneální kolem vnitřních a zevních ilických cév.

Nedílnou součástí transvaginálního nebo transrektálního ultrasonografického vyšetření byla vždy vizualizace cévního zásobení energetickým dopplerovským zobrazením (power Doppler), které sloužilo k posouzení stupně nádorové perfúze a cévní architektury tumoru. Podmínkou bylo nejprve správné nastavení přístroje k docílení optimální senzitivity v zobrazení cév (frekvence nejméně 5 MHz, pulzní repetitivní frekvence 0,3 – 0,6 kHz a stěnový filtr 30 – 50 Hz). Nejprve byl jas obrazu (gain) zvýšen a poté postupně snižován až vymizely veškeré artefakty a mohlo být provedeno vlastní hodnocení. Při tomto nastavení senzitivního Doppleru jsme prováděli semikvantitativní stanovení míry a typu vaskularizace podle obecně platných doporučení (Timmerman D. et al., 2000).

### 3.1.1 Metodika transvaginální (transrektální) ultrasonografie

Transvaginální (transrektální) ultrazvukové vyšetření bylo zahájeno identifikací močového měchýře a děložního hrdla k získání správné orientace v malé pánvi. U cervixu jsme zohledňovali symetrii endocervikálního kanálu, homogenitu cervikálního stromatu a stav parametrií. Pohybem sondy z pravé do levé poševní klenby bylo v sagitální rovině podrobně vyšetřeno celé děložní hrdlo od zevní branky po úroveň vstupu uterinních arterií.

Následně jsme systematicky zobrazili dělohu v sagitální rovině (hrdlo-istmus-tělo-fundus) od jednoho k druhému děložnímu rohu a v transversálním řezu od hrdla k fundu. Po určení pozice dělohy v pánvi (AVF, anteverze/flexe; RVF, retroverze/flexe; napřímená) byly změřeny její tři na sebe kolmé rozměry – kraniokaudální (CC), anteroposteriorní (AP) a laterolaterální (LL). Následně byl obraz zaostřen na děložní tělo s optimálním zvětšením tak, aby zaujímal přibližně dvě třetiny plochy obrazovky. Vzhledem k předchozí histologické verifikaci endometriálního karcinomu, bylo prvním úkolem identifikovat přítomnost endometriální léze, která byla buď fokální v terénu nepostiženého endometria (exofyticky rostoucí polypovitý tumor) nebo difúzní (infiltrativně se šířící plošné postižení).

Sonomorfologickým rysem, který lze dobře použít k odhalení polypovitých endometriálních nádorů je akustické zesílení v oblasti jejich kontaktu s okolním endometriem zvané světlý lem (bright edge). Zároveň lze v těchto případech zobrazit klouzavý pohyb tumoru proti podkladu při mírném tlaku sondou (sliding sign), tento klouzavý pohyb je patrný již při malém množství tekutiny (hlenu) v děložní dutině. Vizualizaci intrakavitální léze samozřejmě usnadňuje přítomnost kontrastní intrauterinní tekutiny (například fluidometry při stenóze hrdla).

Po detekci tumoru byla změřena šíře nepostiženého endometria v případě fokální léze a velikost nádoru ve třech na sebe kolmých rovinách (CC, AP, LL). Zobrazením v sagitální a transversální rovině byla zpřesněna lokalizace uložení tumoru (istmus, děložní tělo, fundus, přední nebo zadní stěna, levá nebo pravá hrana), pokud nebyla děloha infiltrována kompletně.

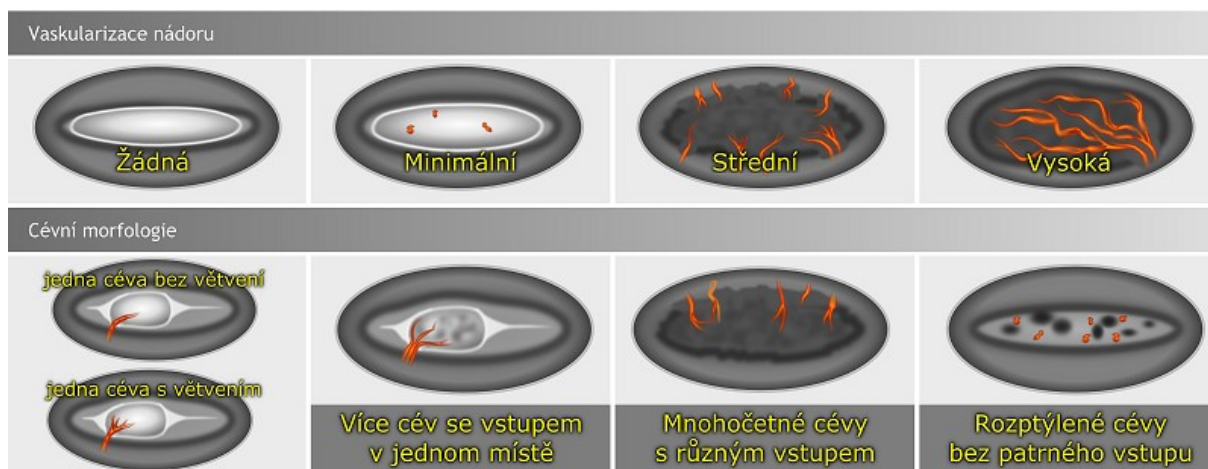
K detekci a vizualizaci kontur nádoru jsme využívali sonomorfologické charakteristiky (změny echogenity) v kombinaci s dopplerovským zobrazením (změny perfúze). **Echogenita nádoru** byla porovnána vždy vůči okolnímu myometriu (viz obr. 2). Tumor byl popsán podle vnitřní struktury jako uniformní (homogenní) nebo jako non-uniformní (nehomogenní). Pokud byla léze tvořena několika ultrasonograficky odlišnými složkami, pak jsme zaznamenali echogenitu dominantní porce (Leone F. P. et al., 2010).



**Obr. 2** Sonomorfologické rysy endometriálních nádorů – terminologie skupiny IETA ( Leone F. P. et al., 2010)

(IETA – International Endometrial Tumor Analysis)

Energetický Doppler byl využíván ve všech krocích, které byly v předchozích odstavcích popsány. Dopplerovské zobrazení často významně přispěje k detekci endometriální léze, především izoechogenní, kterou nelze jinými technikami dobře odlišit od okolních struktur. Popis **stupně perfúze** a **typu cévní architektury** endometriálních malignit vycházel ze standardizované terminologie Mezinárodní skupiny pro analýzu ovariálních tumorů (IOTA) (Timmerman D. et al., 2000) a Mezinárodní skupiny pro analýzu endometriálních tumorů (IETA) (viz obr. 3) (Leone F. P. et al., 2010).



**Obr. 3** Stupeň vaskularizace a cévní morfologie endometriálních nádorů – terminologie skupiny IOTA a IETA (Timmerman D. et al., 2000; Leone F. P. et al., 2010)

(IOTA – International Ovarian Tumor Analysis, IETA – International Endometrial Tumor Analysis)

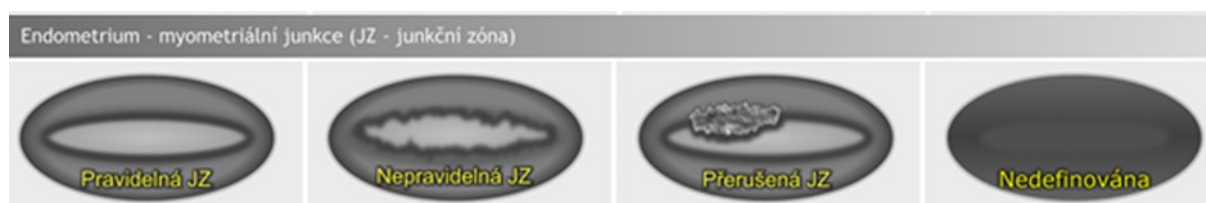
Součástí vyšetření byla rovněž vizualizace děložní serózy, která je za normálního stavu zobrazována jako hladká hyperechogenní linie na povrchu dělohy, může být přerušena penetrací zhoubného nádoru endometria nebo subserózními myomy.



### 3.1.2 Metodika hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze – subjektivní hodnocení a objektivní měření a výpočty

Při hodnocení stavu myometria lze v ideálním případě pozorovat tři typické vrstvy děložní svaloviny – vnitřní hypoechogenní (tzv. junkční zóna), střední s nejvyšší echogenitou a zevní s probíhajícími arkuátními cévami (viditelnými při jejich rozšíření), kde jsou často zobrazitelné kalcifikace nebo lakuny. V postmenopauzálním období je však toto rozdělení vrstev děložní svaloviny často setřelé a navíc je myometrium celkově ztenčené.

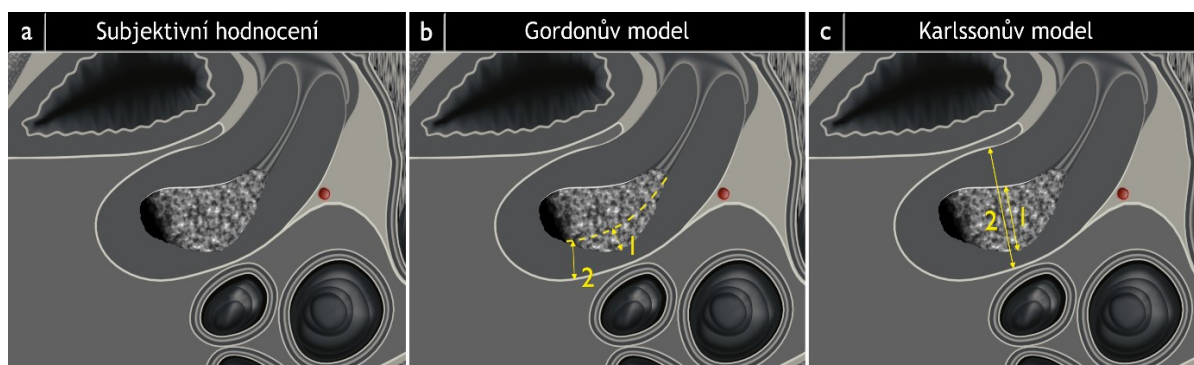
Ultrasonografickým rysem, který je klíčový pro hodnocení stupně myometriální invaze, je oblast přechodu endometria v myometrium, tzv. **junkční zóna** (viz obr. 4). Tato junkční zóna může být v postmenopauzálním období často neostrá a hůře zobrazitelná. Její porušení může být způsobeno nejen invazí endometriálního tumoru do svaloviny, ale také adenomyózou nebo submukózními myomy.



**Obr. 4** Typy junkční zóny – terminologie skupiny IETA (Leone F. P. et al., 2010)  
(JZ – junkční zóna)

V naší práci poté, co jsme vizualizovali nádor, jsme v dalším kroku pátrali po místě, kde byla nádorová invaze do myometria největší a tu jsme přesně lokalizovali v rámci dělohy (istmus, děložní tělo, fundus, přední nebo zadní stěna, levá nebo pravá hrana). V případě polypózních nádoru jsme se zaměřili na hodnocení junkce především v místě cévní stopky, tedy vstupu cév do léze, kde lze očekávat iniciální invazi. Při ultrasonografickém **subjektivním hodnocení** stupně infiltrace děložní svaloviny jsme vycházeli především ze změny echogenity anebo krevní perfúze vůči okolí jak v endometrium-myometriální junkci, tak v hlubších vrstvách myometria (viz obr. 5a).

Při **objektivním měření** byla nejhlubší invaze stanovena jako vzdálenost mezi junkční zónou a nejvzdálenějším pólem (nejhlubším bodem) nádorové infiltrace myometria (viz obr. 5b). Dále byl změřen zbývající minimální lem myometria nad nádorem, tedy nejmenší vzdálenost okraje tumoru od děložní serózy. Šíře nepostiženého myometria byla měřena jako celková šíře myometria, co nejbližše lokalizaci nejhlubší invaze, avšak mimo případné myomy, které by toto stanovení významně zkreslovaly. Dále byl v sagitální rovině měřen maximální předozadní (AP, anteroposteriorní) rozměr dělohy a maximální AP rozměr tumoru (viz obr. 5c).



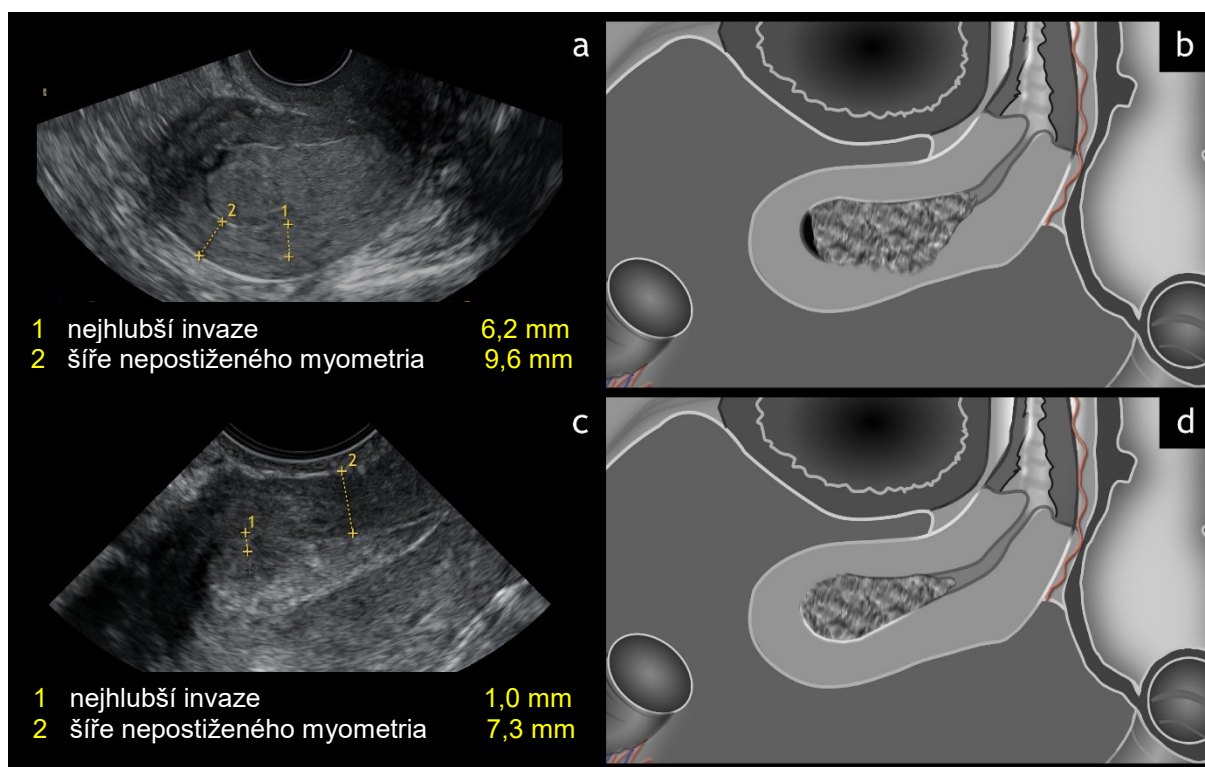
**Obr. 5** Schéma využití subjektivního hodnocení a objektivních výpočtů (Gordonova a Karlssonova modelu) při stanovení stupně myometriální invaze

a – Subjektivní hodnocení myometriální invaze.

b – Gordonův model, nejhlubší invaze (1), šíře nepostiženého myometria (2).

c – Karlssonův model, předozadní rozměr tumoru (1), předozadní rozměr dělohy (2).

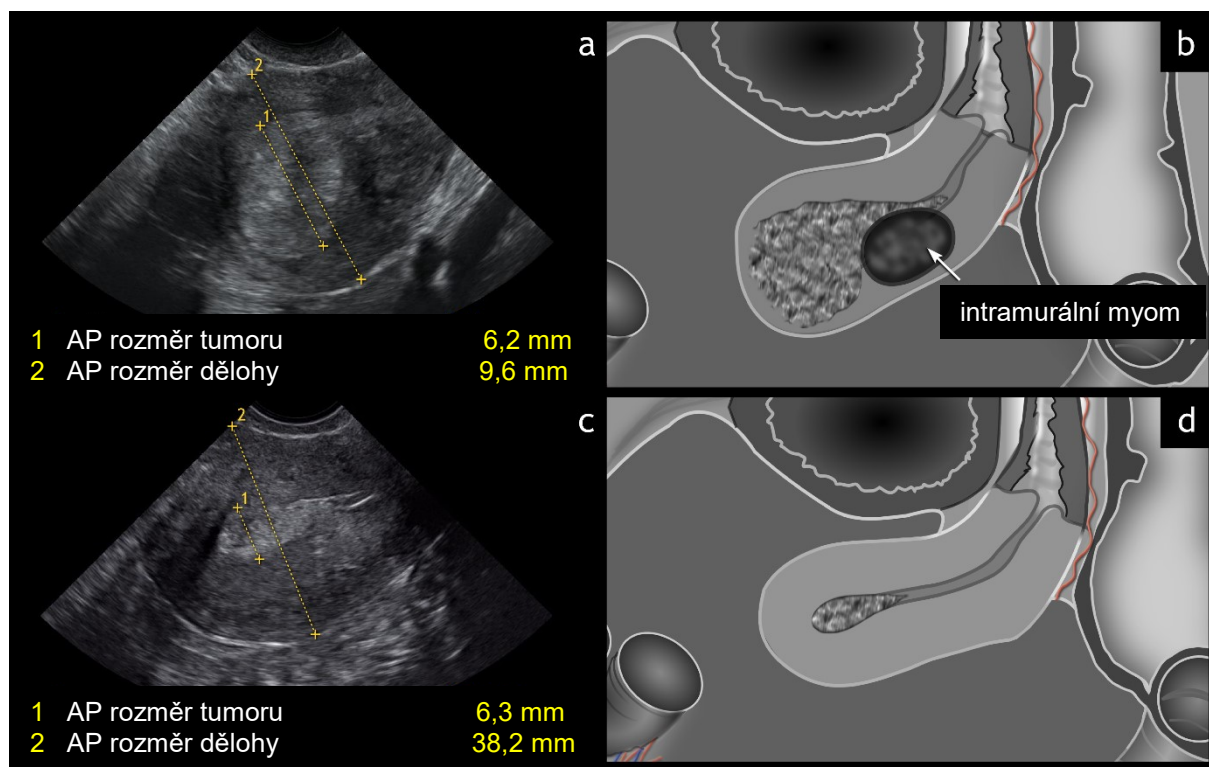
**Myometriální invaze** byla hodnocena vždy na základě subjektivního hodnocení vyšetřujícího lékaře jako povrchová  $< 50 \%$  nebo hluboká  $\geq 50 \%$  šíře myometria a dále objektivně vypočtena pomocí dvou modelů publikovaných Gordonem a Karlssonem. *Gordonův poměr* představuje poměr nejhlubší invaze k šíři nepostiženého myometria (viz obr. 6) (Gordon A. N. et al., 1990).



**Obr. 6** Ultrazvukové zobrazení a schématický náčrt využití Gordonova modelu

Nejhlubší invaze – největší vzdálenost v jakékoliv rovině mezi „původní“ junkční zónou a maximální nádorovou infiltrací v myometriu, šíře nepostiženého myometria bez nádorového postižení a bez myomů měřená nejbliže k místu nejhlubší invaze, (a – b) poměr nejhlubší invaze k šíři nepostiženého myometria  $\geq 0,5$  predikuje hlubokou myometriální invazi  $\geq 50 \%$ , histologicky verifikován endometriální karcinom TNM stádia pT1b, (c – d) poměr nejhlubší invaze k šíři nepostiženého myometria  $< 0,5$  svědčí pro povrchovou myometriální invazi  $< 50 \%$ , histologicky verifikován endometriální karcinom TNM stádia pT1a.

*Karlssonův poměr* je popsán jako poměr předozadního rozměru tumoru a dělohy (viz obr. 7) (Karlsson B. et al., 1992). Pro hlubokou myometriální invazi (stádium IB, FIGO 2009) svědčila v případě Gordonova i Karlssonova výpočtu hodnota  $\geq 0,5$ . Tento limit (cut-off) odrážel současnou klasifikaci FIGO (Pecorelli S., 2009) a byl rovněž navržen Karlssonem v jeho původní práci (Karlsson B. et al., 1992).



**Obr. 7** Ultrazvukové zobrazení a schématický náčrt využití Karlssonova modelu

Anteroposteriorní (AP) rozměr tumoru – maximální předozadní rozměr nádoru v sagitální rovině, anteroposteriorní (AP) rozměr dělohy – předozadní rozměr dělohy v sagitální rovině, měřený v totéž místě, (a – b) poměr AP rozměru tumoru a dělohy  $\geq 0,5$  predikuje hlubokou myometriální invazi  $\geq 50$  %, histologicky verifikován endometroidní karcinom TNM stádia pT1b, (c – d) poměr AP rozměru tumoru a dělohy  $< 0,5$  indikuje povrchovou myometriální invazi  $< 50$  %, histologicky verifikován endometroidní karcinom TNM stádia pT1a.

K dokončení lokálního ultrasonografického stagingu bylo doplněno ještě **subjektivní stanovení infiltrace cervikálního stromatu**. Před posouzením přítomnosti infiltrace stromatu děložního hrdla jsme vždy nejprve zobrazili průběh uterinních arterií a ozřejmili místo jejich vstupu k děložní hraně. Přibližně jsme tak stanovili rovinu vnitřního cervikálního ústí, díky čemuž jsme mohli odlišit infiltraci děložního istmu od postižení děložního hrdla při kontinuálním nádorovém šíření z děložního těla. Zásadním úkolem bylo odlišit pouhou protruzi nádorových hmot do endocervikálního kanálu (stádium I, FIGO 2009) od skutečného prorůstání tumoru z endocervikálního kanálu do cervikálního stromatu (stádium II, FIGO 2009). Při tlaku sondou v případě pouhé protruze jsme mohli pozorovat vysouvání nádoru nad úroveň vnitřní

branky nebo klouzavý pohyb nádorových hmot v kanálu děložního hrdla podél endocervikální sliznice. Naopak pevná fixace léze k okolním strukturám svědčila pro stromální infiltraci dle naší metodiky vyšetření. Dopplerovské zobrazení jsme využili k zobrazení cév vystupující z nádoru do cervikálního stromatu v úrovni vnitřní branky anebo kaudálně od ní jako další známky stromální invaze (viz obr. 8).



**Obr. 8** Schéma subjektivního hodnocení cervikální stromální invaze s využitím dopplerovského zobrazení

(a – b) Protruze nádoru, tj. nejedná se o infiltraci cervikálního stromatu.

c – Infiltrace cervikálního stromatu detekována na základě přítomnosti nehomogenních nádorových změn ve stromatu děložního hrdla se současnou patologickou vaskularizací.

### 3.1.3 Metodika identifikace faktorů ovlivňujících přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu

V identickém souboru pacientek se zhoubným nádorem endometria ultrasonograficky vyšetřených na našem pracovišti mezi lety 2009 a 2011 byla po stanovení diagnostické přesnosti ultrasonografie provedena analýza rizikových faktorů vedoucích k diagnostické chybě subjektivního hodnocení, tedy k předoperačnímu nadhodnocení nebo podhodnocení lokálního stagingu. Pro tento účel byl dle předem definovaného protokolu zapsán věk, váha a výška pacientky, její menopauzální status, recentní užívání hormonální terapie nebo tamoxifenu a rodinná anamnéza karcinomu prsu nebo gynekologické malignity. Dále byly zaznamenány všechny sonomorfologické i vaskulární charakteristiky nádoru. Na úvod byla posouzena kvalita ultrasonografického zobrazení dle posouzení examinátora (dobrá, střední, špatná), poté pozice dělohy v pánvi (AVF, RVF, napřímená) a změřeny byly vždy tři na sebe kolmé rozměry dělohy i tumoru (CC, AP, LL). Pomocí výpočtu pro odhad objemu elipsoidu byl vypočten přibližný objem dělohy a endometriálního tumoru ( $\pi/6 \times CC \times AP \times LL$ ). Byl zhodnocen převažující typ růstu nádoru (exofytický, infiltrující), echogenita tumoru (uniformní (homogenní) – hyperechogenní, isoechogenní, hypoechogenní; non-uniformní (nehomogenní)) a vzhled endometrium-myometriální junkční zóny (pravidelná, nepravidelná, přerušená,

nedefinovatelná) podle terminologie expertní skupiny IETA (viz obr. 2 a 4) (Leone F. P. et al., 2010). Jak již bylo popsáno v kapitole 3.1.2, byla měřena nejhlubší invaze tumoru do myometria, minimální vzdálenost tumoru od děložní serózy a šíře nepostiženého myometria. Součástí analýzy bylo rovněž určení přítomnosti myomů, jejich lokalizace a počtu. Vždy byla dopplerovským zobrazením stanovena míra krevní perfúze v tumoru na semikvantitativní škále doporučené skupinou IOTA (1 – žádná, 2 – minimální, 3 – střední, 4 – vysoká) a endometriálnímu karcinomu byl přisouzen odpovídající typ vaskulární architektury – jedna přívodná céva s/bez větvení v nádoru, vícečetné cévy se vstupem v jednom místě, mnohočetné cévy vstupující do tumoru na více místech junkční zóny anebo rozptýlené cévy v lézi (viz obr. 3) (Timmerman D. et al., 2000).

### **3.2 Evropská multicentrická studie zaměřená na srovnání matematických modelů**

#### **3.2.1 Metodika validace prediktivních modelů vyvinutých za účelem předoperační stratifikace endometriálních tumorů na „low risk“ a „high risk“ karcinomy**

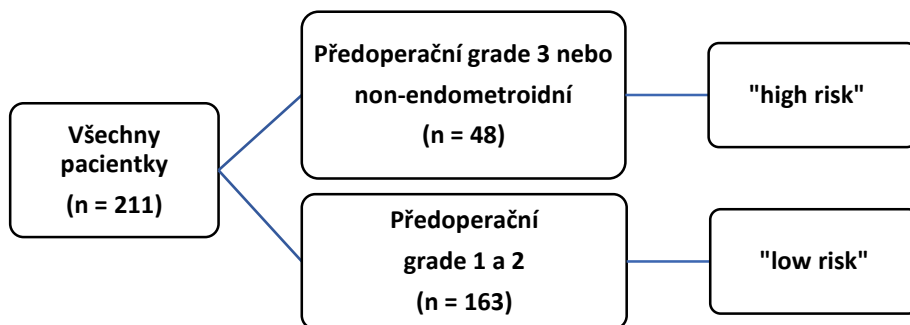
V této multicentrické studii byla zapojena Belgie (Leuven, Genk), Švédsko (Lund), Itálie (Řím) a Česká republika (Praha). V rámci studie byl vyvinut subjektivní a objektivní model predikce přítomnosti „low risk“ a „high risk“ endometriálních karcinomů (low risk – stádium IA, FIGO 2009 a současně grade 1 nebo 2; high risk – IB a vyšší stádia FIGO 2009 anebo grade 3). Při vývoji těchto prediktivních modelů se vycházelo z prospektivní studie, do které vstoupily pacientky s biopsicky potvrzeným zhoubným tumorem endometria, předoperačně ultrasonograficky vyšetřené mezi lednem 2007 a březnem 2009 na pracovištích v Lundu, v Římě, v Leuven a v Genku.

Prospektivně sebraná data z našeho souboru pacientek byla využita k externí validaci matematických modelů predikce přítomnosti „low risk“ nebo „high risk“ karcinomů. Jelikož se naše pracoviště nepodílelo zařazením pacientek na vývoji původních modelů, byla splněna pravidla pro externí konfirmaci jejich diagnostické přesnosti. Podle původního designu byly i v našem souboru testovány dva nové koncepty předoperační klasifikace endometriálních karcinomů – objektivní a subjektivní model popsané v kapitole 1.4.1.4. V rámci srovnání se staršími predikčními modely byl v naší studijní skupině navíc aplikován De Smetův algoritmus zahrnující stupeň diferenciaci z předoperační biopsie, počet myomů, šíři endometria a objem endometria (endometriálního tumoru) vypočtený z jeho 3 rozměrů podle vzorce pro výpočet objemu elipsoidu s „cut-off“  $\geq 0,45$  (De Smet F. et al., 2006) (viz kapitola 1.4.1.4) a dále Karlssonův poměr s „cut-off“  $\geq 0,5$  (Karlsson B. et al., 1992) (viz kapitola 3.1.2). U těchto



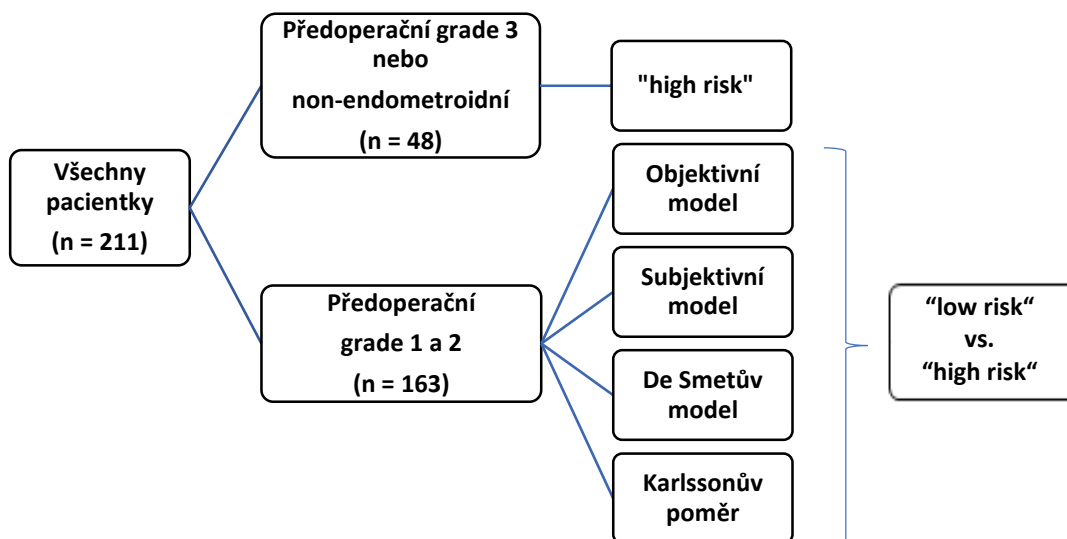
starších modelů byly použity limity pro predikci „high risk“ karcinomů vycházející z originálních prací obou autorů.

V **jednostupňové strategii** byly všechny špatně diferencované endometroidní adenokarcinomy nebo non-endometroidní adenokarcinomy (serózní, světlóbuněčné, karcinosarkomy a nediferencované) označeny jako „high risk“ a všechny zbývající jako „low risk“. Následně byla spočítána přesnost predikce přítomnosti „high risk“ karcinomů pouze na podkladě předoperační biopsie (viz schéma 1).



**Schéma 1** Protokol externí validace matematických modelů – jednostupňové uspořádání, kdy jediným kritériem předoperační stratifikace je bioptické vyšetření

Ve **dvoustupňové strategii** byly v prvním kroku podle předoperační biopsie všechny špatně diferencované endometroidní nebo non-endometroidní adenokarcinomy označeny jako „high risk“ a všechny zbývající endometriální nádory byly ve druhém kroku vyšetřeny ultrasonograficky. V případě ultrasonografického nálezu hluboké infiltrace myometria při subjektivním či objektivním hodnocení anebo při přítomnosti cervikální stromální invaze byly tyto nádory reklasifikovány jako „high risk“, zatímco ostatní tumory zůstaly ve skupině „low risk“ karcinomů (viz schéma 2).



**Schéma 2** Protokol externí validace matematických modelů – dvoustupňové uspořádání s využitím prediktivních modelů ve druhém kroku předoperační stratifikace

Nejprve byl testován objektivní model, který byl založen na gradingu tumoru a vzdálenosti tumoru od děložní serózy (mm). Pravděpodobnost výskytu „high risk“ karcinomu  $y/(1+e^{-z})$  byla vypočtena při hodnotě  $z = [-0,4468 + 1,2921 \times \text{předoperační grading} - 0,2292 \times \text{minimální vzdálenost tumor-seróza}]$ . Následně byl použit subjektivní model, kdy ve skupině dobře a středně diferencovaných endometroidních adenokarcinomů proběhlo subjektivní hodnocení myometriální invaze erudovaným ultrasonografistou;  $z = [-2,6276 + 1,1458 \times \text{předoperační grading} + 2,2514 \times \text{subjektivní zhodnocení hloubky invaze}]$ . Subjektivní stanovení cervikální stromální invaze bylo vždy hodnoceno zvlášť mimo vlastní výpočet.

Testována byla schopnost obou modelů predikovat přítomnost „high risk“ karcinomů při „cut-off“  $\geq 0,5$ , které bylo odvozeno ze statistické analýzy původního souboru, kde tato hodnota dosáhla nejlepší senzitivity při uspokojivé specificitě. Výsledná hodnota obou matematických modelů  $\geq 0,5$  tedy značila přítomnost „high risk“ karcinomů, avšak nepředstavovala absolutní riziko jejich přítomnosti 50 %, byla pouze vyhodnocena jako nejpřesnější v daných modelech.

### **3.3. Mezinárodní multicentrická studie skupiny IETA (International Endometrial Tumor Analysis)**

#### **3.3.1 Metodika stanovení prognosticky nepříznivých ultrasonografických charakteristik endometriálních tumorů**

Mezinárodní studie ultrasonografického zobrazení endometriálních patologií byla zahájena 1.1.2011, prospektivní nábor pacientek na našem pracovišti začal 1.1.2012 a byl ukončen 31.12.2015. Studie byla rozdělena na 4 výzkumné projekty. Naše centrum bylo zapojeno do 4. projektu (IETA-4) cíleného na ultrasonografické charakteristiky zhoubného nádoru endometria, jehož hlavním úkolem bylo ověřit, zda je možné identifikovat ultrasonografické rysy specificky asociované s „high risk“ a na druhé straně s „low risk“ endometriálními karcinomy. Tohoto projektu se celkem zúčastnilo 17 evropských center, která využívají transvaginální (transrektální) ultrasonografii v předoperačním vyšetření pacientek se zhoubným nádorem děložního těla. Záměrem bylo získat relevantní data i o non-endometroidních karcinomech endometria a o premenopauzálních ženách s touto diagnózou, proto byl cílený počet pacientek ve studii vysoký (plánováno 1500 žen).

Vlastní transvaginální nebo transrektální ultrasonografii prováděli vždy erudovaní lékaři s praxí v gynekologické diferenciální diagnostice. Základem bylo dvourozměrné zobrazení se zapojením dopplerovského vyšetření, trojrozměrné zobrazení nebylo vyžadováno,

ale mohlo být provedeno fakultativně. Studie vyžadovala dodržování mezinárodně uznávané terminologie skupiny IETA pro popis sonomorfologických i vaskulárních charakteristik tumorů při standardním nastavení ultrazvukového přístroje (Leone F. P. et al., 2010). Sledované ultrasonografické parametry byly shodné s našimi (single unit study), popsány v kapitolách 3.1.1, 3.1.2 a 3.1.3, navíc byla měřena vzdálenost distálního okraje endometriálního nádoru od zevní branky jako objektivního parametru pro stanovení cervikální stromální invaze.

Chirurgický výkon se řídil vždy lokálními a národními doporučeními. Minimální podmínkou byla prostá, extrafasciální hysterektomie s nebo bez adnexektomie, mohla však být provedena abdominálně, vaginálně, laparoskopicky i roboticky. Indikace pánevní anebo paraaortální lymfadenektomie nebyla protokolem studie striktně definována a vycházela z direktiv daného pracoviště. Exkluzními kritérii bylo provedení hysterektomie více než 120 dní od ultrasonografického vyšetření, definitivní diagnóza jiná než endometriální karcinom (např. sarkom) (Kurman R. J. et al., 2014), nádorová duplicita (např. jiná gynekologická malignita – ovariální, cervikální), nekompletní ultrasonografické hodnocení či měření a nekompletní vyplnění elektronické databáze. Histologické vyšetření definitivního preparátu vycházelo ze stagingového systému FIGO 2009 (Pecorelli S., 2009).

Podle protokolu studie byl pro každou pacientku vyplněn předem připravený elektronický dotazník zahrnující údaje o její osobní a gynekologické anamnéze včetně reprodukčního zdraví a přítomnosti abnormálního děložního krvácení. Do centrální on-line databáze (Clinical Data Miner – <https://cdm.esat.kuleuven.be>) byly zadány spolu s demografickými a biometrickými daty i ultrasonografické nálezy (Installe A. J. et al., 2014). Všechny dostupné informace musely být vyplněny v den ultrasonografického vyšetření. Po kompletizaci každé z položek se systém uzavřel, takže pozdější úpravy a změny nebyly možné.

Po dokončení finálního histologického vyšetření byly do elektronického systému zadány další sledované parametry – histologický typ, stupeň diferenciacie nádoru a stádium onemocnění, databáze byla opět uzamčena a data odeslána k centrální analýze.

### **3.4 Statistická analýza**

#### **3.4.1 Přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu a srovnání metod stanovení hluboké myometriální invaze (single unit study)**

Při analýze diagnostické přesnosti transvaginální (transrektální) ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu byly jak pro subjektivní hodnocení, tak pro obě objektivní metody (Gordonův a Karlssonův poměr) sestrojeny ROC křivky (receiver operating



characteristics) s 95% intervaly spolehlivosti. Pro všechny tři postupy byla vypočtena senzitivita, specificita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV), negativní prediktivní hodnota (NPV), celková přesnost a AUC (area under curve). Výsledek pooperačního histologického vyšetření preparátu dělohy byl považován za referenční standard. Hodnoty AUC pro všechny tři modalities stanovení myometriální invaze (subjektivní hodnocení, Gordonův a Karlssonův poměr) byly porovnány s využitím algoritmu publikovaného Hanleyem a McNeilem (Hanley J. A., McNeil B. J., 1982). Statistické srovnání senzitivity, specificity, celkové přesnosti a AUC subjektivního hodnocení s oběma objektivními modely určenými k detekci hluboké myometriální invaze a dále porovnání subjektivního hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze bylo provedeno pomocí  $\chi^2$  (chí-kvadrát) testu. Za ukazatel statistické signifikance byly vždy považovány hodnoty významnosti (p-value)  $\leq 0,05$ . Analýza byla zajištěna SPSS softwarem verze 20.0.0 (IBM Corporation, 2011) a MedCalc 12.3.0.0 (MedCalc Software 1993 – 2012).

### **3.4.2 Faktory ovlivňující přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu (single unit study)**

Pro analýzu faktorů ovlivňujících přesnost ultrasonografického subjektivního stanovení myometriální a cervikální stromální invaze byly využity všechny dostupné demografické, biometrické, ultrasonografické i histologické parametry. Statistická signifikance rozdílů mezi jednotlivými skupinami byla hodnocena pomocí Mann-Whitneyova testu a Kruskal-Wallisova testu pro spojitě (metrické) proměnné a  $\chi^2$  (chí-kvadrát) testu pro diskrétní proměnné. Následně byl sestaven model logistické regrese k ověření míry asociace mezi potenciálními rizikovými faktory nadhodnocení nebo podhodnocení lokálního stagingu endometriálního karcinomu. Byla testována statistická signifikace regresních koeficientů a stanoveny logaritmické OR (odds ratio, poměry šancí) s 95% intervaly spolehlivosti.

### **3.4.3 Externí validace prediktivních modelů stratifikace endometriálních karcinomů dle rizika metastazování (Evropská multicentrická studie)**

V rámci externí validace matematických modelů předoperační predikce endometriálních karcinomů s vysokým rizikem metastatického šíření (high risk) byl pro porovnání jejich senzitivity a specificity použit McNemarův test, shodně v původním i následně validačním souboru. Srovnání diagnostické přesnosti prediktivních algoritmů bylo provedeno pomocí softwaru SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Za ukazatel statistické signifikance byly považovány hodnoty významnosti (p-value)  $\leq 0,05$ .

### **3.4.4 Stanovení prognosticky nepříznivých ultrasonografických charakteristik endometriálních tumorů (Mezinárodní multicentrická studie skupiny IETA)**

Statistická analýza souboru pacientek v Mezinárodní multicentrické studii vedené Epsteinovou zkoumala diagnostickou výkonnost transvaginální (transrektální) ultrasonografie v předoperačním rozlišení endometroidních adenokarcinomů špatně diferencovaných (grade 3) a non-endometroidních od dobře a středně diferencovaných (grade 1 a 2). Záměrem bylo najít specifické ultrasonografické prediktory přítomnosti „high risk“ karcinomů. Pro tento účel byl vytvořen model logistické regrese, byl využit Waldův test a vždy vypočten ekvivalent ROC (concordance index, c-statistic) s 95% intervalem spolehlivosti (Van Calster B. et al., 2012). Tyto údaje představují pravděpodobnost správného rozlišení mezi dvěma charakteristikami (např. přítomnost či nepřítomnost endometriálního karcinomu grade 3 v definitivní histologii) na základě vstupních proměnných (např. ultrasonografického nálezu mnohočetných cév vstupujících do léze). Přitom hodnota  $c = 0,5$  indikuje nulovou prediktivní sílu, zatímco hodnota  $c = 1,0$  představuje perfektní predikci. Statistická analýza byla provedena pomocí programu R 3.2.4 (<https://www.r-project.org/>).

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1 Prospektivní studie našeho pracoviště (single unit study)

#### 4.1.1 Přesnost ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu - srovnání subjektivního hodnocení a objektivních měření při detekci stupně myometriální invaze

Do studie vstoupilo celkem 211 pacientek, pouze jedna byla vyřazena pro chybějící ultrasonografické údaje (chybějící měření hluboké myometriální invaze). Většina pacientek byla postmenopauzálních s mediánem věku v čase diagnózy 66 let a většinu nádorů tvořily endometroidní adenokarcinomy dobře diferencované ve stádiu IA (viz tab. 9).

Charakteristika	Hodnota
Demografické a klinické parametry	
věk (roky)	66 (53; 83)*
BMI – body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30 (21; 47)*
postmenopauzální status (n [%])	193 [92 %]
rodinná anamnéza karcinomu prsu nebo gyn. malignity (n [%])	23 [11 %]
užívání hormonální substituční terapie (n [%])	12 [5,7 %]
lokální estrogení terapie (n [%])	1 [0,5 %]
užívání tamoxifenu (n [%])	2 [1 %]
Stádium FIGO 2009 (n [%])	
IA	108 [51,4 %]
IB	56 [26,7 %]
II	18 [8,6 %]
IIIA	6 [2,9 %]
IIIB	0 [0,0 %]
IIIC1	8 [3,8 %]
IIIC2	8 [3,8 %]
IVA	0 [0,0 %]
IVB	6 [2,9 %]
Histologický typ a grade (n [%])	
endometroidní adenokarcinom, grade 1	100 [47,6 %]
endometroidní adenokarcinom, grade 2	59 [28,1 %]
endometroidní adenokarcinom, grade 3	26 [12,4 %]
non-endometroidní	25 [11,9 %]

**Tab. 9** Demografické, klinické a histologické charakteristiky studijní populace (n = 210 pacientek)

\*Hodnoty uvedeny jako medián (5. percentil; 95. percentil).

Předoperační biopsie byla provedena frakcionovanou kyretáží u nadpolovičního počtu pacientek (110/210; 52,4 %). Zbylá část pacientek (93/210; 44,3 %) podstoupila hysteroskopii s cílenou biopsií léze. U 7 pacientek nebylo ze zprávy patrné, jaká bioptická metoda byla na odesílajícím pracovišti zvolena. Podmínky ultrazvukového zobrazení byly ve většině případů vyšetřujícími hodnoceny jako dobré nebo střední kvality (173/210; 82,4 %). Některé důležité ultrasonografické parametry zhoubných nádorů endometria u žen vyšetřovaných ve studii shrnuje tabulka 10.

Charakteristika	Hodnota
Kvalita zobrazení (n [%])	
dobrá	119 [56,7 %]
střední	54 [25,7 %]
špatná	37 [17,6 %]
Velikost dělohy (mm)*	
kraniokaudální (CC)	71 (53; 106)
anteroposteriorní (AP)	40 (28; 68)
laterolaterální (LL)	52 (36; 77)
Velikost tumoru (mm)*	
kraniokaudální (CC)	29 (11; 58)
anteroposteriorní (AP)	16 (5; 42)
laterolaterální (LL)	29 (8; 56)
Objektivní parametry pro stanovení myometriální invaze (mm)*	
nejhlubší invaze	7 (0; 15)
minimální vzdálenost tumor-seróza	6 (0; 17)
šíře nepostiženého myometria	12 (5; 20)
Subjektivní hodnocení tumorové invaze (n [%])	
hluboká myometriální invaze ( $\geq 50\%$ )	87 [41,4 %]
infiltrace cervikálního stromatu	37 [17,6 %]
Děložní myomy (n [%])	
nepřítomny	142 [67,6 %]
přítomny	68 [32,4 %]

**Tab. 10** Ultrasonografické parametry endometriálních tumorů (n = 210 pacientek)

\*Hodnoty uvedeny jako medián (5. percentil; 95. percentil).

Děložní myomy byly transvaginální (transrektální) ultrasonografií diagnostikovány u 68 žen z celého souboru (32,4 %). Většinu z těchto případů představovaly intramurální myomy nebo intramurální v kombinaci s dalšími lokalizacemi (48/68; 70,6 %). Méně než polovina intramurálních myomů byla solitárních (22/48; 45,8 %).

Stagingový chirurgický výkon byl proveden u 124 z 210 pacientek (59,0 %) laparotomicky a u zbývajících pacientek byl zvolen laparoskopický přístup (86/210; 41,0 %). Radikální hysterektomie byla indikována u 14 z 25 pacientek se suspektním postižením

cervikálního stromatu podle předoperačního ultrasonografického vyšetření. U zbývajících 11 pacientek se suspektní cervikální stromální invazí byla provedena jen prostá hysterektomie namísto radikální z důvodu minimálního rozsahu postižení cervixu anebo pro vysokou interní zátěž. Systematická lymfadenektomie, vždy v rozsahu pánevní i paraaortální systematické disekce spádových uzlin, byla provedena u 121 z 210 žen ve studii (57,6 %) a u 17 z nich (17/121; 14,0 %) byly definitivním histologickým vyšetřením odhaleny uzlinové metastázy.

Hluboká myometriální invaze byla ve finální histologii prokázána u 87 z 210 pacientek (41,4 %). Subjektivní ultrasonografické hodnocení tak předoperačně podhodnotilo myometriální invazi u 18 pacientek (8,6 %) a nadhodnotilo u 33 z 210 pacientek (15,7 %). Tyto výsledky odpovídají **senzitivitě 79,3 %, specificitě 73,2 % a celkové přesnosti 75,7 %**. Objektivní model založený na Gordonově poměru (Gordon A. N. et al., 1990) s hodnotou  $\geq 0,5$  predikující hlubokou myometriální invazi dosáhl ve studijní skupině senzitivity 69,6 %, specificity 65,9 % a celkové přesnosti 67,3 %. Karlssonův poměr (Karlsson B. et al., 1992) se stejným prahem  $\geq 0,5$  svědčícím pro hlubokou myometriální invazi vykázal obdobnou diagnostickou schopnost se senzivitou 56,3 %, specificitou 76,4 % a celkovou přesností stanovení 68,1 %. Diagnostické výkony subjektivního hodnocení a obou objektivních výpočtů v predikci míry myometriální invaze jsou uvedeny v tabulce 11. Všechny tři testované přístupy byly statistickou analýzou vyhodnoceny jako signifikantní pro stanovení hloubky myometriální invaze ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Subjektivní hodnocení hluboké myometriální invaze dosáhlo významně vyšší senzitivity ve srovnání s oběma objektivními výpočty uvedenými Gordonem (79,3 % vs. 69,6 %;  $p\text{-value} 0,023$ ) a Karlssonem (79,3 % vs. 56,3 %;  $p\text{-value} < 0,001$ ). Rozdíl specificity a celkové diagnostické přesnosti subjektivního hodnocení v porovnání s Karlssonovým modelem (73,2 % vs. 76,4 %;  $p\text{-value} 0,651$  a 75,7 % vs. 68,1 %;  $p\text{-value} 0,084$ ) však statisticky signifikantní nebyl (viz tab. 11).

Histologické vyšetření popsalo přítomnost infiltrace cervikálního stromatu u 37 pacientek z celkového počtu žen ve studii (17,6 %). U 22 žen z 210 (10,5 %) došlo na podkladě předoperačního subjektivního ultrasonografického vyšetření k podhodnocení nálezu, zatímco u 10 případů (4,8 %) byla infiltrace cervikálního stromatu nadhodnocena, což odpovídá **senzitivitě 40,5 %, specificitě 94,2 % a celkové přesnosti 84,8 %**. V naší práci byla celková přesnost subjektivní ultrasonografické detekce invaze do cervikálního stromatu signifikantně vyšší než v případě hodnocení hluboké myometriální invaze (84,8 % vs. 75,7 %;  $p\text{-value} 0,019$ ), avšak senzitivita stanovení infiltrace stromatu děložního hrdla byla významně nižší než senzitivita pro hodnocení myometriální invaze (40,5 % vs. 79,3 %;  $p\text{-value} < 0,001$ ). Jedním z důvodů nízké senzitivity bylo 14 případů infiltrace stromatu děložního hrdla bez současné

Metoda stanovení	Senzitivita (95% CI) [%]	Specifita (95% CI) [%]	PPV (95% CI) [%]	NPV (95% CI) [%]	Přesnost (95% CI) [%]	AUC (95% CI)	p-value
<b>Stupeň myometriální invaze (hluboká vs. povrchová)</b>							
1) Subjektivní hodnocení	79,3 (69,3 – 87,3)	73,2 (64,4 – 80,8)	67,6 (57,7 – 76,6)	83,3 (74,9 – 89,9)	75,7 (69,3 – 81,4)	0,712 (0,649 – 0,768)	< 0,001
2) Gordonův poměr	69,6 (58,2 – 79,5)	65,9 (56,8 – 74,2)	56,7 (46,3 – 66,7)	77,1 (67,9 – 84,8)	67,3 (60,3 – 73,5)	0,677 (0,608 – 0,741)	< 0,001
3) Karlssonův poměr	56,3 (45,3 – 66,9)	76,4 (67,9 – 83,6)	62,8 (51,1 – 73,6)	71,2 (62,7 – 78,8)	68,1 (61,3 – 74,3)	0,664 (0,595 – 0,727)	< 0,001
<b>Přítomnost / nepřítomnost cervikální stromální invaze</b>							
4) Subjektivní hodnocení	40,5 (24,8 – 57,9)	94,2 (89,6 – 97,2)	60,0 (38,2 – 79,2)	88,1 (82,5 – 92,4)	84,8 (79,2 – 89,3)	0,694 (0,626 – 0,757)	< 0,001
<b>Statistická analýza*</b>							
Srovnání 1) vs. 2) (p-value)	<b>0,023</b>	0,105	-	-	<b>0,047</b>	0,437	-
Srovnání 1) vs. 3) (p-value)	<b>&lt; 0,001</b>	0,651	-	-	0,084	0,309	-
Srovnání 1) vs. 4) (p-value)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-	-	<b>0,019</b>	0,687	-

**Tab. 11** Přesnost subjektivního ultrasonografického hodnocení lokálního stagingu endometriálního karcinomu a objektivních modelů v detekci myometriální invaze se statistickým porovnáním jejich diagnostického výkonu

\*Tučně zvýrazněny statisticky signifikantní rozdíly ukazatelů diagnostické přesnosti (95% CI, 95% interval spolehlivosti; PPV, pozitivní prediktivní hodnota; NPV, negativní prediktivní hodnota; AUC, area under curve; p-value, hodnota významnosti)

hluboké myometriální invaze v definitivní histologii (prevalence 14/210; 6,7 %). Ve studii byla zdokumentována výrazně vyšší specifita v hodnocení cervikální invaze ve srovnání s myometriální invazí (94,2 % vs. 73,2 %; p-value < 0,001) (viz tab. 11).

V našem souboru byly histologické výsledky z endocervikální kyretáže provedené v rámci frakcionované kyretáže dostupné pouze u 99 z 210 pacientek (47,1 %), a proto byla statistická analýza diagnostické přesnosti této metody velmi limitována. Vzhledem k velmi malému vzorku nebyl výsledek endocervikální kyretáže signifikantní pro záchyt cervikální stromální invaze při zatížení statistickou chybou.

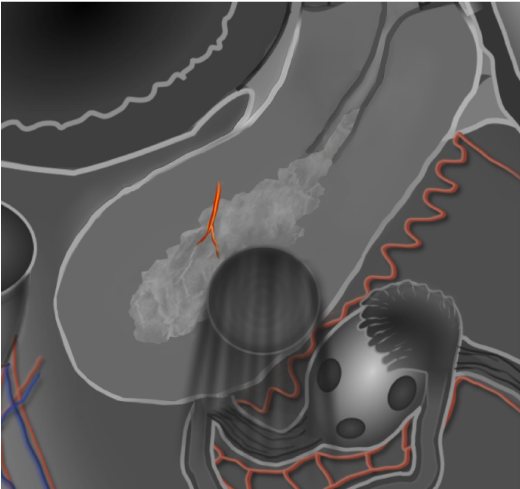
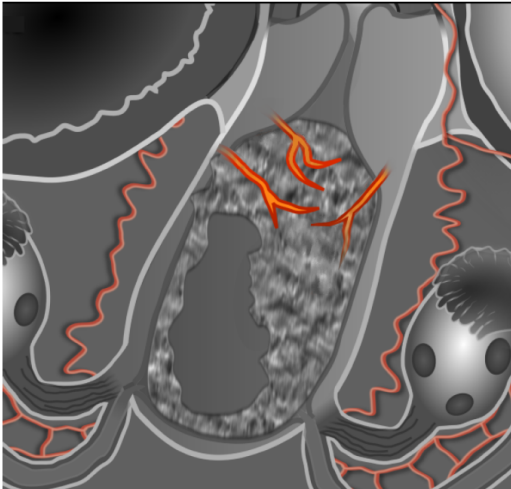
#### **4.1.2 Faktory ovlivňující přesnost transvaginální (transrektální) ultrasonografie v lokálním stagingu endometriálního karcinomu**

Ve skupině 210 pacientek popsané v kapitole 4.1.1 jsme testovali efekt demografických, biometrických i ultrasonografických a histologických parametrů na diagnostickou chybu subjektivního ultrasonografického hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze. Jako zcela nesignifikantní se překvapivě ukázal BMI (body mass index), pozice dělohy v pánvi a kvalita zobrazení podle posouzení vyšetřujícího.

Naopak signifikantními rizikovými faktory pro **podhodnocení myometriální anebo cervikální stromální invaze** (snížení senzitivity subjektivního hodnocení) byly následující parametry – malý objem tumoru, nízká šíře endometria, větší vzdálenost tumor-seróza a nízký stupeň vaskularizace v tumoru (skóre 1 a 2 podle terminologie skupiny IOTA) (viz tab. 12).

Signifikantními faktory pro předoperační **nadhodnocení lokálního stagingu** (snížení specifity subjektivního hodnocení) byly podle provedené statistické analýzy – větší objem nádoru, vyšší endometrium, malá vzdálenost tumoru od děložní serózy, vysoká vaskularizace (skóre 3 a 4 podle terminologie skupiny IOTA) a definitivní histologický grade 3 (viz tab. 12).

Zaměříme-li se izolovaně jen na hodnocení stupně myometriální invaze, pak faktory asociované s předoperačním **podhodnocením hloubky myometriální invaze** byly zejména – přítomnost myomů, absence krevní perfúze v nádoru či jedna přívodná céva vedoucí do tumoru a definitivní histologický grade 1. Naopak mnohočetné cévy vstupující do léze fokálně nebo multifokálně byly spojeny s vyšším rizikem izolovaného předoperačního **nadhodnocení hloubky invaze do myometria** (viz tab. 13).

Stanovení myometriální a cervikální stromální invaze	
Podhodnocení	Nadhodnocení
	
<p>Malý objem nádoru*</p> <p>Dostatečný lem nepostiženého myometria</p> <p>Nízká nádorová perfúze (žádné nebo ojedinělé cévy v nádoru)</p>	<p>Objemné nádory#</p> <p>Tenký lem nepostiženého myometria</p> <p>Bohatá nádorová perfúze (střední až vysoká hustota nádorových cév)</p> <p>Méně diferencované nádory (histologický grading <math>\geq 2</math>) v pooperačním vyšetření</p>
<p>Přítomnost intramurálních myomů, pouze jedna přívodná céva dle Doppleru, dobře diferencované nádory v pooperační histologii**</p>	<p>Přítomnost mnohočetných cév vstupujících do nádoru v jednom místě nebo v různých místech z myometria<sup>B</sup></p>
<p>Nález povrchové invaze do myometria (&lt;50%)<sup>&amp;</sup></p>	

**Tab. 12** Faktory ovlivňující ultrasonografickou přesnost stanovení předoperačního lokálního stagingu u karcinomu endometria

\*Včetně nižší šíře nádorového endometria (měřeno jako předozadní rozměr nádoru). Současná absence junkční zóny neumožňovala korelovat hloubku invaze do myometria s intaktním myometriem v bezprostředním okolí nádorové invaze.

\*\*Faktory signifikantně asociovány s podhodnocením pouze myometriální invaze.

<sup>&</sup>Nález povrchové invaze do myometria (<50%) doprovázel vyšší riziko podhodnocení cervikální stromální invaze.

<sup>#</sup>Včetně vyšší šíře nádorového endometria (vyššího předozadního rozměru nádoru).

<sup>B</sup>Dopplerovská detekce přítomnosti mnohočetných cév vstupujících do nádoru vedla k nadhodnocení pouze myometriální invaze.



Parametr	Myometriální invaze				Cervikální stromální invaze			
	≥ 50 % dle definitivní histologie		< 50 % dle definitivní histologie		přítomna dle definitivní histologie		nepřítomna dle definitivní histologie	
	< 50 % šíře dle TVS/TRS	≥ 50 % šíře dle TVS/TRS	p-value <sup>®</sup>	≥ 50 % šíře dle TVS/TRS	< 50 % šíře dle TVS/TRS	p-value <sup>®</sup>	přítomna dle TVS/TRS	p-value <sup>®</sup>
děložní objem (mm <sup>3</sup> )*	435 (116; 2023)	685 (294; 2579)	0,057	692 (279; 1292)	569 (260; 2020)	0,401	600 (166; 1709)	0,435
objem tumoru (mm <sup>3</sup> )*	20 (0; 429)	139 (17; 1116)	<0,001	63 (7; 379)	30 (2; 228)	0,021	43 (7; 687)	0,001
šíře endometria (mm)*	8 (1; 41)	24 (10; 57)	<0,001	18 (6; 36)	11 (5; 28)	0,002	14 (6; 42)	0,002
minimální vzdálenost tumor – seróza (mm)*	8 (2; 17)	3 (0; 7)	<0,001	4 (0; 13)	10 (3; 18)	<0,001	4 (1; 11)	0,015
šíře neposízeného myometria (mm)*	13 (7; 35)	13 (7; 24)	0,617	15 (6; 22)	13 (8; 25)	0,828	12 (4; 32)	0,711
echogenita tumoru (n [%])			0,377			0,027		0,114
hyperchogení	11 (61,1 %)	32 (46,4 %)		15 (45,5 %)	65 (72,2 %)		14 (63,6 %)	
izochoogení	4 (22,2 %)	18 (26,1 %)		5 (15,2 %)	12 (13,3 %)		5 (22,7 %)	
hypochoogení	0 (0,0 %)	5 (7,2 %)		1 (3,0 %)	1 (1,1 %)		1 (4,5 %)	
smíšená	3 (16,7 %)	14 (20,3 %)		12 (36,4 %)	12 (13,3 %)		2 (9,1 %)	
stupeň perfuze (n [%])			0,02			0,013		0,039
nulová (st.1)	8 (44,4 %)	10 (14,5 %)		9 (27,3 %)	40 (44,4 %)		4 (18,2 %)	
minimální (st.2)	3 (16,7 %)	6 (8,7 %)		4 (12,1 %)	22 (24,4 %)		6 (27,3 %)	
střední (st.3)	3 (16,7 %)	15 (21,7 %)		3 (9,1 %)	9 (10,0 %)		2 (9,1 %)	
vysoká (st.4)	4 (22,2 %)	38 (55,1 %)		17 (51,5 %)	19 (21,1 %)		10 (45,5 %)	
cévní architektura (n [%])			0,048			0,001		0,143
avaskulární	8 (44,4 %)	10 (14,5 %)		9 (27,3 %)	40 (44,4 %)		4 (18,2 %)	
jedna céva	5 (27,8 %)	19 (27,5 %)		11 (33,3 %)	24 (26,7 %)		4 (18,2 %)	
mnohočetné cévy, fokální	1 (5,6 %)	10 (14,5 %)		6 (18,2 %)	2 (2,2 %)		5 (22,7 %)	
mnohočetné cévy, multifokální	2 (11,1 %)	21 (30,4 %)		7 (21,2 %)	12 (13,3 %)		6 (27,3 %)	
rozptýlené cévy	2 (11,1 %)	9 (13,0 %)		0 (0,0 %)	12 (13,3 %)		3 (13,6 %)	
děložní myomy (n [%])			0,022			0,099		0,610
nepřítomné	9 (50 %)	54 (78,3 %)		25 (75,8 %)	54 (60,0 %)		16 (72,7 %)	
přítomné	9 (50 %)	15 (21,7 %)		8 (24,2 %)	36 (40,0 %)		6 (27,3 %)	
definitivní grade (n [%])			0,043			0,025		0,188
grade 1	10 (55,6 %)	17 (24,6 %)		13 (39,4 %)	60 (66,7 %)		8 (36,4 %)	
grade 2	4 (22,2 %)	27 (39,1 %)		11 (33,3 %)	17 (18,9 %)		6 (27,3 %)	
grade 3		25 (36,2 %)		9 (27,3 %)	13 (14,4 %)		8 (36,4 %)	

**Tab. 13 Nejvýznamnější faktory ovlivňující shodu mezi ultrasonografickým stanovením a definitivním histologickým vyšetřením v lokálním stagingu endometriálního karcinomu**

\* Hodnoty uvedeny jako medián (5. percentil; 95. percentil).

® Tučně zvýrazněny statisticky signifikantní rozdíly.

(TVS/TRS, transvaginní / transrektální ultrasonografie; p-value, hodnota významnosti)

Dále jsme analyzovali parametry, které statisticky signifikantně korelují s hlubokou myometriální invazí anebo cervikální stromální infiltrací v definitivní histologii. Naše analýza ukázala, že skupina endometriálních nádorů s vysokým rizikem extrauterinního šíření (high risk) se neliší věkem pacientky, jejím BMI ani menopauzálním stavem, užíváním hormonální léčby ani rodinnou anamnézou gynekologické malignity od „low risk“ karcinomů. V případě ultrasonografických proměnných nebyl nalezen žádný rozdíl ve kvalitě zobrazení, pozici dělohy v pánvi ani v přítomnosti myomů. Statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami jsou uvedeny v tabulce 14.

		Myometriální invaze			Cervikální stromální invaze		
USG parametr	celkově (n = 210)	< 50 % (n = 123)	≥ 50 % (n = 87)	p-value	nepřítomna (n = 173)	přítomna (n = 37)	p-value
Rozměr dělohy (mm)*							
CC	71 (53; 106)	70 (55; 102)	72 (52; 106)	ns	71 (53; 104)	74 (45; 113)	ns
AP	40 (28; 68)	39 (28; 67)	41 (28; 72)	ns	39 (28; 62)	46 (21; 76)	< 0,05
LL	52 (36; 77)	51 (37; 57)	53 (36; 81)	ns	52 (36; 77)	53 (36; 92)	ns
Rozměr tumoru (mm)*							
CC	29 (11; 58)	28 (11; 52)	32 (10; 69)	< 0,01	28 (10; 52)	35 (14; 19)	< 0,01
AP	16 (5; 42)	14 (5; 34)	21 (4; 56)	< 0,01	16 (4; 37)	23 (6; 57)	< 0,01
LL	28 (8; 56)	26 (9; 47)	35 (7; 62)	< 0,01	28 (6; 49)	35 (12; 64)	< 0,01
Echogenita tumoru (n [%])							
hyperechogenní	123 [58,6 %]	80 [65,0 %]	43 [49,4 %]	< 0,05	103 [59,5 %]	20 [54,1 %]	ns
isoechogenní	39 [18,6 %]	17 [13,8 %]	22 [25,3 %]	< 0,05	31 [17,9 %]	8 [21,6 %]	ns
hypoechogenní	7 [3,3 %]	2 [1,6 %]	5 [5,7 %]	ns	6 [3,5 %]	1 [2,7 %]	ns
smíšená	41 [19,5 %]	24 [19,5 %]	17 [19,5 %]	ns	33 [19,1 %]	8 [21,6 %]	ns
Endometrium-myometriální junkce (n [%])							
pravidelná	40 [19,0 %]	33 [26,8 %]	7 [8,0 %]	< 0,01	37 [21,4 %]	3 [8,1 %]	< 0,05
nepravidelná	170 [81,0 %]	90 [73,2 %]	80 [92,0 %]	< 0,01	136 [78,6 %]	34 [91,9 %]	< 0,05

**Tab. 14** Porovnání ultrasonografických parametrů podle myometriální invaze a cervikální stromální invaze v definitivním histologickém vyšetření

\*Hodnoty uvedeny jako medián (5. percentil; 95. percentil).

(USG, ultrasonografický; p-value, hodnota významnosti; CC, kraniokaudální; AP, anteroposteriorní; LL, laterolaterální; ns – statisticky nesignifikanční)

Endometriální nádory s histologicky potvrzenou superficiální myometriální invazí (< 50 % šíře děložní svaloviny) byly signifikantně častěji hyperechogenní, méně často isoechogenní a měly typicky pravidelnou, nepřerušovanou junkční zónu na rozhraní endometria a myometria. Naopak endometriální tumory s histologicky prokázanou hlubokou invazí do myometria (≥ 50% šíře) anebo infiltrací stromatu děložního hrdla se vyznačovaly statisticky významně větší velikostí ve všech třech měřených rozměrech (CC, AP, LL), navíc s nepravidelnou anebo přerušovanou junkční zónou (viz tab. 14).

## 4.2. Evropská multicentrická studie zaměřená na srovnání matematických modelů

### 4.2.1 Externí validace prediktivních modelů stratifikace endometriálních karcinomů dle rizika metastazování

V této studii byly v první fázi vytvořeny dva nové matematické modely (subjektivní a objektivní) ve 4 evropských centrech, v druhé fázi pak byly tyto modely externě validovány v našem centru, které se na vývoji modelů nepodílelo. Do souboru pacientek určeného k externí validaci prediktivních modelů bylo zařazeno všech 211 žen s endometriálními nádory prospektivně ultrasonograficky vyšetřených na našem pracovišti dle studijního protokolu.

Podle výsledku definitivního histologického vyšetření byly v našem vzorku zastoupeny „high risk“ karcinomy (grade 3 anebo non-endometroidní karcinomy nebo myometriální invaze  $\geq 50\%$  nebo přítomnost cervikální stromální invaze) u 110 žen z 211 (52,1 %). U 101 pacientek (47,9 %) byly finální histologií odhaleny „low risk“ karcinomy (endometroidní nebo mucinózní karcinom grade 1 nebo 2 a současně myometriální invaze  $< 50\%$  bez cervikální stromální invaze). Je potřeba upozornit, že ačkoli hysteroskopie či kyretáž se neshodovaly s definitivním histologickým vyšetřením preparátu dělohy ve 35 případech z 211 (16,6 %), pouze ve 4 případech (1,8 %) vedla tato diagnostická chyba k neadekvátní indikaci systematické lymfadenektomie. Ve všech čtyřech případech byl předoperačně chybně stanoven grade 3 endometroidního adenokarcinomu ve stádiu IA (FIGO 2009), avšak z definitivního histologického vyšetření byl určen grade 2. Ve zbývajících 31 případech se jednalo o záměny mezi špatně a středně diferencovanými endometroidními adenokarcinomy, karcinosarkomy a serózními adenokarcinomy, které měly menší klinický dopad. Ve 3 případech byl ve finálním preparátu dělohy odhalen serózní adenokarcinom, ale vzhledem k předoperačnímu nálezu svědčícímu pro endometroidní karcinom grade 2 a 3 ve stádiu IB (FIGO 2009) nebyla provedena omentektomie a apendektomie, pouze systematická lymfadenektomie.

V **jednostupňové strategii** (*stratifikaci založené pouze na předoperační biopsii*) bylo 48 endometriálních nádorů biopticky diagnostikovaných jako adenokarcinomy non-endometroidní nebo endometroidní grade 3 (high risk) (viz schéma 1). Kdybychom dále všechny zbývajících endometriálních tumory považovaly za nízko rizikové stran metastazování (low risk), dosáhl by tento postup v našem souboru senzitivity 36 % a specifity 96 % ve správné stratifikaci pacientek pro plánování rozsahu chirurgického výkonu (viz tab. 15).

Ve **dvoustupňové strategii** (*předoperační biopsie v prvním kroku, ultrasonografie ve druhém kroku pouze u endometroidních adenokarcinomů grade 1 a 2*) pak byly „high risk“ karcinomy identifikovány ve druhém kroku pomocí objektivního a subjektivního modelu naší

studie s optimálním „cut-off“  $\geq 0,5$ , jak bylo navrženo pro původní soubor, ve kterém „cut-off“  $\geq 0,4$  nepřineslo zvýšení diagnostické přesnosti. Subjektivní model byl založen na subjektivním hodnocení hloubky myometriální invaze a přítomnosti cervikální stromální invaze expertním ultrasonografistou, objektivní model vycházel z měření nejmenší vzdálenosti tumoru od děložní serózy (mm). Dále byla na podskupinu endometriálních nádorů s příznivým výsledkem předoperační biopsie aplikována De Smetova logistická regrese s „cut-off“  $\geq 0,45$  (De Smet F. et al., 2006) a Karlssonův poměr s „cut-off“  $\geq 0,5$  (viz obr. 9) (Karlsson B. et al., 1992).

Nové modely (objektivní a subjektivní) dosáhly statisticky signifikantně vyšší senzitivity (65 %, resp. 71 %) při zachované specifitě (71 %, resp. 76 %) v porovnání s dříve publikovaným De Smetovým modelem (senzitivita 51 %, specifita 79 %) i Karlssonovým postupem (senzitivita 47 %, specifita 78 %). Navíc mezi objektivním a subjektivním modelem nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl v předoperační predikci „high risk“ karcinomů (viz tab. 15). Výsledky externí analýzy na pacientkách našeho souboru se významně nelišily od výsledků z původní skupiny (senzitivita 63 % pro oba modely a specifita 74 %, resp. 85 %), a tak byla doložena použitelnost nových matematických modelů a navrženého dvoustupňového postupu v klinické praxi.

Predikce high risk karcinomu	Senzitivita (95% CI) [%]	Specifita (95% CI) [%]	LR+ (95% CI)	LR- (95% CI)
<b>Původní soubor (n = 125 pacientek) - Van Holsbeková a kol.</b>				
Pouze předoperační histologie	43 (32 - 55)	98 (90 - 100)	23,57 (3,32 - 167,48)	0,58 (0,47 - 0,72)
Objektivní model (cut-off $\geq 0,5$ )	63 (46 - 77)	74 (60 - 85)	2,41 (1,45 - 4,02)	0,51 (0,33 - 0,78)
Subjektivní model (cut-off $\geq 0,5$ )	63 (46 - 77)	85 (73 - 83)	4,22 (2,13 - 8,35)	0,44 (0,29 - 0,67)
<b>Externí validace (n = 211 pacientek) - Fischerová, Frühauf</b>				
Pouze předoperační histologie	36 (28 - 45)	96 (89 - 98)	8,18 (3,05 - 21,94)	0,67 (0,58 - 0,77)
Objektivní model (cut-off $\geq 0,5$ )	65 (53 - 75)	71 (60 - 80)	2,23 (1,55 - 3,23)	0,49 (0,35 - 0,69)
Subjektivní model (cut-off $\geq 0,5$ )	71 (60 - 81)	76 (65 - 84)	2,93 (1,97 - 4,35)	0,38 (0,26 - 0,55)
De Smetův model (cut-off $\geq 0,45$ )	51 (40 - 62)	79 (67 - 87)	2,42 (1,52 - 3,86)	0,62 (0,49 - 0,80)
Karlssonův model (cut-off $\geq 0,5$ )	47 (42 - 65)	78 (68 - 86)	2,12 (1,33 - 3,36)	0,68 (0,54 - 0,87)

**Tab. 15** Srovnání diagnostické přesnosti matematických modelů při predikci „high risk“ karcinomů ve srovnání se strategií založenou pouze na předoperačním histologickém vyšetření (95% CI, 95% interval spolehlivosti; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio)

### 4.3. Mezinárodní multicentrická studie skupiny IETA (International Endometrial Tumor Analysis)

#### 4.3.1 Stanovení prognosticky nepříznivých ultrasonografických charakteristik endometriálních tumorů

Do mezinárodní multicentrické studie skupiny IETA vstoupilo 1714 žen se zhoubnými nádory dělohy, ale z tohoto počtu muselo být vyloučeno 176 pacientek pro nesplnění všech inkluzních kritérií. Naše pracoviště do celkového počtu 1538 zařazených pacientek přispělo údaji od 255 pacientek a stalo se tak druhým nejaktivnějším centrem. Většina pacientek byla postmenopauzálních 1377/1538 (89,5 %) a u většiny z nich se navíc objevilo abnormální děložní krvácení 1168/1538 (84,8 %) jako vedoucí symptom přítomnosti zhoubného nádoru endometria. Endometroidní adenokarcinomy byly dominantním histologickým typem 1322/1538 (86,0 %) a dle klasifikace FIGO 2009 převažovaly tumory ve stádiu IA 936/1538 (60,9 %) následovány stádiem IB 324/1538 (21,1 %) a stádiem II 86/1538 (5,6 %).

Dle ultrasonografických charakteristik bylo patrné, že s horšící se diferenciací endometroidních tumorů (rostoucí grade) rostla šíře endometria, objem tumoru, méně často byla nalezena pravidelná endometrium-myometriální junkce a převažovaly tumory s non-uniformní (nehomogenní) echogenitou. Při dopplerovském vyšetření byly u špatně diferencovaných karcinomů s významně vyšší frekvencí zobrazeny mnohočetné cévy vstupující do léze, a to buď v jednom místě, nebo na více místech, zároveň byly tyto nádory významně více perfundované (skóre 3 a 4 dle terminologie skupiny IOTA). Nejspolehlivějším prediktorem rozlišení endometroidních karcinomu špatně diferencovaných (215/1538) od dobře nebo středně diferencovaných (1115/1538) byla **velikost tumoru, nepravidelná junkční zóna a vysoká míra vaskularizace**.

Obdobná souvislost platila i pro rozlišení mezi stádii IA a IB (FIGO 2009) nezávisle na histologickém typu a stupni diferenciaci. Především větší objem nádoru, přítomnost non-uniformního (nehomogenního) endometria, nepravidelná junkce a stupeň vaskularizace 4 s mnohočetnými cévami multifokálně vstupujícími do léze svědčily pro stádium IB. Při podrobném zkoumání rozdílů mezi sonomorfologií a stupněm i typem vaskularizace tumorů bylo shledáno, že většina charakteristik asociovaných s „high risk“ karcinomy byla vázána na šíři endometria (resp. předozadního rozměru endometriálního nádoru)  $\geq 15$  mm.

V mezinárodní studii bylo díky velkému vzorku populace možné poprvé v historii posoudit také charakteristiky **non-endometroidních karcinomů** (208/1538), které shodně vykazovaly stupeň vaskularizace a cévní architekturu podobnou špatně diferencovaným

endometroidním adenokarcinomům. Při detailní analýze se karcinosarkomy (41/1538) a světlobuněčné karcinomy (33/1538) vyznačovaly větším objemem než ostatní non-endometroidní histologické typy. Serózní adenokarcinomy (91/1538) měly významně častěji uniformní (homogenní) strukturu při srovnání s jinými non-endometroidními karcinomy a byly sonomorfologicky nejvíce podobné endometroidním adenokarcinomům grade 1 a 2.

## 5. DISKUZE

V **prospektivní studii**, která vycházela z našeho pracoviště (single unit study), jsme v rámci **hlavního výzkumného úkolu** poprvé v historii ve stejné kohortě pacientek při stanovení stupně myometriální invaze zhoubného nádoru endometria porovnali subjektivní ultrasonografické hodnocení se dvěma nejrozšířenějšími objektivními modely – Gordonovým (poměr nejhlubší invaze a šíře nepostiženého myometria) a Karlssonovým (poměr předozadního rozměru tumoru k předozadnímu rozměru dělohy v místě nehlubší invaze) (Gordon A. N. et al., 1990; Karlsson B. et al., 1992). Několik prospektivních studií již srovnávalo diagnostickou přesnost subjektivního hodnocení a objektivních modelů zahrnujících rovněž Gordonův a Karlssonův poměr, nikdy však nebyly všechny tři přístupy hodnoceny současně v jednom prospektivně získaném souboru (viz tab. 16) (Alcazar J. L. et al., 2015).

Výsledky naší práce doložily, že **subjektivní ultrasonografické hodnocení myometriální invaze je přesnější než testovaná objektivní měření a výpočty**, a to především proto, že dosahuje **signifikantně vyšší senzitivity při detekci hluboké invaze do myometria**. Rozdíl specificity a celkové diagnostické přesnosti subjektivního hodnocení v porovnání s Karlssonovým modelem dle analýzy statisticky signifikantní nebyl.

Přesnost subjektivního expertního hodnocení při stanovení hluboké myometriální invaze i přítomnosti infiltrace cervikálního stromatu v našem souboru se nelišila od literárních údajů. Celková přesnost subjektivní ultrasonografické detekce invaze do cervikálního stromatu byla v naší studii signifikantně vyšší než v případě hodnocení hluboké myometriální invaze, a to díky vysoké specificitě.

Silnou stránkou naší práce byl zejména prospektivní nábor pacientek, jejich relativně vysoký počet a také přesný, předem definovaný protokol ultrasonografického vyšetření, kterým se řídili všichni vyšetřující. Díky tomuto standardizovanému protokolu se ultrasonografické vyšetření stalo dobře reprodukovatelným. Navíc vyšetření prováděl vždy ultrasonografista se zkušeností v oboru, jak je doporučeno současným evropským konsensem (Colombo N. et al., 2015). Přínosem byl také standardizovaný protokol histologického vyšetření definitivního preparátu dělohy, který zohledňoval všechny současné požadavky.

Studie	Prospektivní nábor	n	Stanovení hluboké myometriální invaze						Přítomnost cervikální invaze	
			Subjektivní hodnocení		Karlssonův poměr		Gordonův poměr		Subjektivní hodnocení	
			Senzit. [%]	Specif. [%]	Senzit. [%]	Specif. [%]	Senzit. [%]	Specif. [%]	Senzit. [%]	Specif. [%]
Weber G. et al., 1995	nejasně	80	-	-	90,0	85,5	-	-	-	-
Gabrielli S. et al., 1996	nejasně	67	-	-	88,0	71,0	-	-	54,0	87,0
Olaya F. J. et al., 1998	ano	50	-	-	94,1	84,8	-	-	-	-
Alcazár J. L. et al., 1999	ano	50	-	-	86,7	94,3	-	-	-	-
Arko D., Takac I., 2000	nejasně	120	-	-	-	-	82,7	76,6	-	-
Fishman A. et al., 2000	ano	91	-	-	87,8	82,7	-	-	-	-
Szánthó A. et al., 2001	nejasně	52	-	-	86,0	90,0	-	-	-	-
Van Doorn H. C. et al., 2002	nejasně	93	79,0	72,0	-	-	-	-	-	-
Sawicki W. et al., 2003	nejasně	90	-	-	88,9	92,6	-	-	86,4	85,3
De Smet F. et al., 2006	ano	97	61,0	86,0	72,0	71,0	-	-	-	-
Takač I., 2007	nejasně	53	-	-	-	-	85,7	76,0	-	-
Yahata T. et al., 2007	nejasně	177	-	-	-	-	64,3	97,5	-	-
Savelli L. et al., 2008	ano	74	84,0	83,0	-	-	-	-	93,0	92,0
Alcazár J. L. et al., 2009	ano	96	92,6	82,3	-	-	-	-	-	-
Özdemir S. et al., 2009	nejasně	64	85,0	75,0	-	-	-	-	-	-
Akbayir O. et al., 2011	ano	298	-	-	68,4	82,0	-	-	76,5	99,3
Akbayir O. et al., 2012	ano	219	62,0	81,0	-	-	-	-	-	-
Savelli L. et al., 2012	nejasně	155	75,0	89,0	-	-	-	-	-	-
Ørtoft G. et al., 2013	ano	156	-	-	-	-	77,0	72,0	38,0	89,0
Mascilini F. et al., 2013	ano	144	77,0	81,0	72,0	76,0	-	-	54,0	93,0
Antonsen S. L. et al., 2013	ano	318	71,0	72,0	-	-	-	-	29,0	92,0
Alcazár J. L. et al., 2015	ano	169	79,5	89,6	31,8	94,3	-	-	-	-
Christensen J. W. et al., 2015	ano	110	-	-	-	-	62,0	83,0	25,0	90,0
<b>Frühauf F. et al., 2017</b>	<b>ano</b>	<b>210</b>	<b>79,3</b>	<b>73,2</b>	<b>56,3</b>	<b>76,4</b>	<b>69,6</b>	<b>65,9</b>	<b>40,5</b>	<b>94,2</b>

**Tab. 16** Přehled studií zkoumajících subjektivní hodnocení a objektivní parametry v lokálním stagingu endometriálního karcinomu  
(Senzit., senzitivita; Specif., specificita)



Limitace naší studie vychází především z absence srovnání ultrazvuku s magnetickou rezonancí, kterou lze alternativně využít v předoperačním stagingu endometriálního karcinomu, především pokud není zajištěna dostupnost expertní ultrasonografie. V současnosti je již publikováno více prací, které porovnávají přesnost magnetické rezonance a transvaginální ultrasonografie, založené na subjektivním hodnocení lokálního stagingu, které svědčí pro srovnatelnost obou zobrazovacích metod (Antonsen S. L. et al., 2013; Özdemir S. et al., 2009; Savelli L. et al., 2008; Yahata T. et al., 2007).

V našem souboru pacientek jsme rovněž neposuzovali reprodukovatelnost výsledků a variabilitu subjektivního hodnocení nálezů mezi různými ultrasonografisty. Erikssonová a kolektiv v práci zahrnující 53 případů, které jsme se také účastnili, zdokumentovala, že ultrasonografisté s vysokou erudicí i méně zkušené gynekologové bez podrobnější znalosti ultrazvukové diagnostiky dosahují obdobné (střední až dobré) shody při predikci myometriální invaze (dle hodnoty kappa 0,24 – 0,81 vs. 0,26 – 0,71; expert vs. non-expert). Naproti tomu hodnocení infiltrace stromatu děložního hrdla je zatíženo větší variabilitou. V práci Erikssonové a kolektivu se tak významně vyšší shoda ve stanovení přítomnosti cervikální stromální invaze objevila při hodnocení expertními ultrasonografisty (hodnota kappa 0,33 – 0,77) než gynekology bez ultrazvukové erudice (kappa 0,05 – 0,75) (Eriksson L. S. et al., 2015).

Naše práce se zaměřila pouze na dvourozměrné ultrasonografické zobrazení, protože se jedná o rutinně využívanou a standardně doporučovanou modalitu vyšetření. Využití trojrozměrného (3D) zobrazení ve statickém modu bylo popsáno v několika předchozích publikacích (Alcazar J. L. et al., 2009; Mascilini F. et al., 2013). Původně velmi slibné 3D zobrazení bylo později testováno Christensenem a kolektivem na kohortě 110 žen se zhoubným nádorem dělohy a bylo prokázáno, že ve srovnání s rutinním dvourozměrným zobrazením nepřináší 3D vizualizace zlepšení diagnostické přesnosti v lokálním stagingu, a to ani při doplnění výkonu o sonohysterografii, tedy po instilaci fyziologického roztoku nebo gelu do děložní dutiny (Christensen J. W. et al., 2016). Je otázkou, jestli zlepšení diagnostické přesnosti transvaginální (transrektální) ultrasonografie v předoperačním lokálním stagingu endometriálního karcinomu přinese technika založená na zvýšení kontrastu tkání v 3D modu, tzv. „volume contrast imaging“ (VCI) (Jantarsaengaram S. et al., 2014).

V naší kohortě pacientek jsme testovali možnosti objektivních měření a výpočtů (Gordonova a Karlssonova poměru) pro stanovení hloubky myometriální invaze jako nejdůležitějšího prediktoru extrauterinního šíření zhoubného nádoru endometria, infiltraci stromatu děložního hrdla jsme hodnotili pouze subjektivně. Objektivní parametr pro predikci přítomnosti cervikální stromální invaze (vzdálenost dolního pólu tumoru od zevní branky) byl

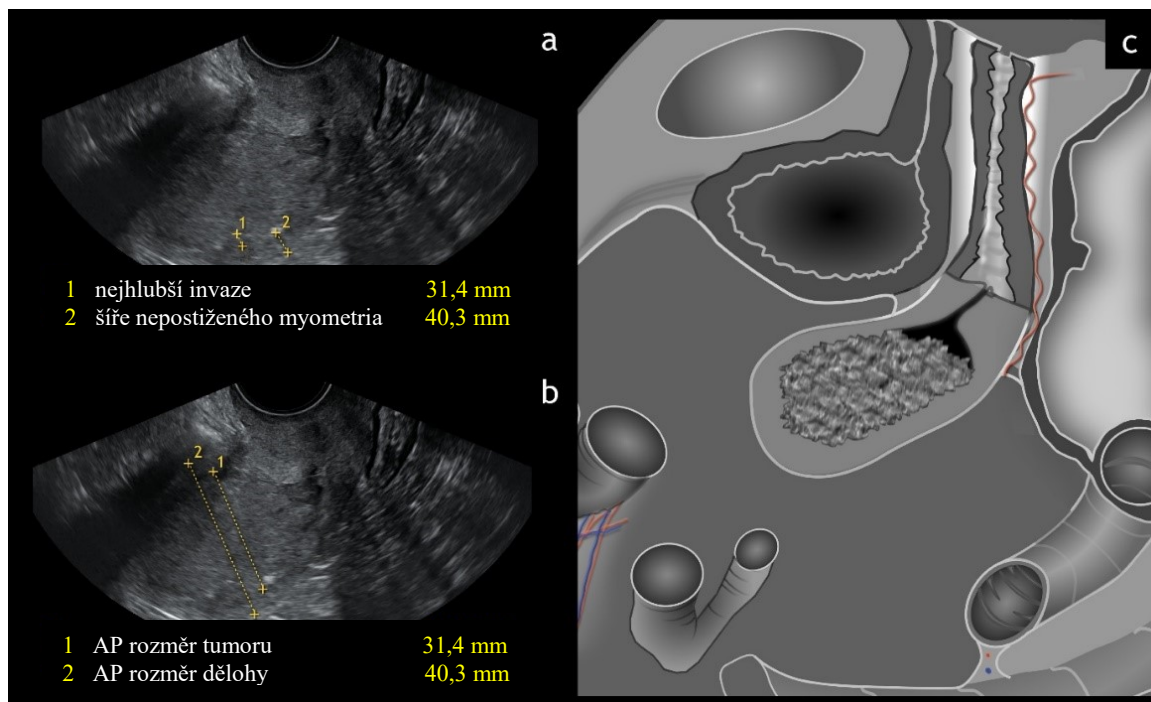
již představen v roce 2013 (Mascilini F. et al., 2013). Problematická byla jeho nízká specifická ve srovnání se subjektivním hodnocením (62,7 % vs. 93,2 %; viz tab. 7), která by vedla k neadekvátní indikaci radikálního výkonu s odstraněním lymfatických uzlin u významně vyššího počtu pacientek. Tento parametr bude spolu s dalšími analyzován ve velkém souboru žen s endometriálním karcinomem v rámci Mezinárodní skupiny pro analýzu endometriálních tumorů (IETA). Přesnost endocervikální kyretáže nebo hysteroskopie v předoperačním stanovení postižení stromatu děložního hrdla nebyla předmětem našeho zkoumání, nedoplňovali jsme proto biopsii z endocervikálního kanálu či operační protokoly hysteroskopií, pokud chyběly, a nevyužili jsme centrální čtení předoperačních histologických nálezů. Dostupná data naznačují vyšší splehlivost hysteroskopie pro detekci cervikálního stromálního postižení ve srovnání s endocervikální kyretáží (Mascilini F. et al., 2013; Ørtoft G. et al., 2013).

Výsledky našeho souboru pacientek dokázaly, že subjektivní ultrasonografické hodnocení myometriální invaze je přesnější než objektivní měření a výpočty. Navíc každý objektivní model vyžaduje na úvod vyšetření subjektivní identifikaci léze v děloze a stanovení jejích hranic, jak bylo popsáno v kapitole 3.1.2. Z naší zkušenosti vyplývá, že **Karlssonův model** založený na poměru předozadního rozměru tumoru a dělohy je velmi dobře interpretovatelný a nevyžaduje velkou erudici ultrasonografisty. Ve studii Masciliniové dosáhl tento model nejvyšší diagnostické přesnosti v detekci hluboké myometriální invaze ze všech testovaných parametrů (senzitivita 72 % a specifická 76 %) a vyrovnal se subjektivnímu expertnímu hodnocení (senzitivita 76 % a specifická 81 %; viz tab. 5) (Mascilini F. et al., 2013). V naší studii byl tento objektivní výpočet zatížen především nižší senzitivitou v porovnání se subjektivním expertním hodnocením a ta se ještě snížila ve skupině endometroidních adenokarcinomů dobře nebo středně diferencovaných (senzitivita 47 %, specifická 78 %; viz tab. 15). Obdobné výsledky ukázala i práce Alcazára a kolektivu, kdy v podskupině histologicky nízko rizikových endometriálních karcinomu (endometroidní G1 a G2) dosáhl Karlssonův poměr významně nižší přesnosti oproti subjektivnímu hodnocení (senzitivita 32 %, specifická 94 % vs. senzitivita 80 %, specifická 90 %; viz tab. 16) (Alcazár J. L. et al., 2015). Vysvětlením takového rozdílu může být vyšší výskyt rozměrově menších tumorů mezi těmito histologicky „low risk“ karcinomy, takže Karlssonův poměr pak nabývá hodnoty  $< 0,5$ ; svědčící pro stádium IA (FIGO 2009), avšak i tyto drobnější nádory mohou invadovat hluboko do děložní svaloviny. Právě v této skupině zhoubných nádoru endometria, která je dle histologických charakteristik řazena k nízkému riziku extrauterinního šíření, je vysoká senzitivita lokálního ultrasonografického stagingu klíčová pro plánování adekvátního rozsahu operačního výkonu.

**Gordonův model** definovaný jako poměr hluboké myometriální invaze vztažené k šíři odpovídajícího nepostiženého myometria se jeví hůře reprodukovatelný a vyžaduje výrazný podíl subjektivního hodnocení při identifikaci endometriální léze a jejích kontur (viz kapitola 3.1.2). Mezi celkovou přesností detekce hluboké myometriální invaze Gordonova a Karlssonova modelu nebyl shledán statisticky signifikantní rozdíl. Závěry naší studie byly porovnány s meta-analýzou provedenou Alcazarem v roce 2015 (Alcazár J. L. et al., 2015). Autoři v této publikaci neshledali žádné signifikantní rozdíly mezi třemi metodami, které jsme testovali v naší skupině pacientek (viz tab. 6). Nicméně, porovnávaná data v meta-analýze byla velmi heterogenní, některé závažné studie neměly jasně definovaný prospektivní design, objevily se četné odchylky v metodice, v případě objektivních modelů nebyly shodně stanoveny postupy měření ani limity pro predikci hluboké myometriální invaze (cut-off).

V rámci **druhého studijního úkolu** naše **prospektivní práce** (single unit study), jako vůbec první, zkoumala faktory, které vedou k diagnostické chybě subjektivního ultrasonografického hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze. Při pohledu na výsledky senzitivity a specifity vyšetření je zřejmé, že **ultrasonografisté měli tendenci myometriální invazi předoperační subjektivně nadhodnocovat (snížení specifity) a infiltraci cervikálního stromatu podhodnocovat (snížení senzitivity)** (viz tab. 12 a 13). Tento trend odpovídá publikovaným datům pro hodnocení lokálního stagingu endometriálního karcinomu magnetickou rezonancí (Antonsen S. L. et al., 2013; Celik C. et al., 2010; Haldorsen I. S. et al., 2012).

Myometriální invaze byla expertními ultrasonografisty předoperačně subjektivně nadhodnocena v 15,7 % případů (33/210), ale nadhodnocena jen v 8,6 % (18/210). Mezi falešně pozitivními nálezy hluboké myometriální invaze dominovaly velké, především polypózní tumory, které vyplňovaly děložní dutinu a utlačovaly okolní myometrium, už tak ztenčené u postmenopauzálních žen. Role objektivních modelů v těchto obtížně hodnotitelných ultrasonografických nálezech byla značně omezená. Karlssonův poměr v těchto případech vedl rovněž k falešně pozitivním výsledkům hluboké myometriální invaze  $\geq 50$  %. Gordonův model vykazoval mírně vyšší diagnostickou přesnost, rozdíl v přesnosti stanovení invaze do myometria mezi těmito objektivními výpočty však nebyl statisticky signifikantní (viz obr. 9). Jediným doporučením v těchto případech může být detailní vizualizace junkční zóny především v oblasti cévní stopky, kde lze očekávat případnou infiltraci myometria, a její subjektivní hodnocení s využitím dopplerovského zobrazení.



**Obr. 9** Srovnání Gordonova a Karlssonova modelu při předoperačním hodnocení objemného polypózního endometriálního tumoru

(a) Gordonův poměr – poměr nejhlubší invaze k šíři nepostiženého myometria  $< 0,5$  (predikce stádia T1a dle TNM klasifikace), (b) Karlssonův poměr – poměr anteroposteriorního (AP) rozměru tumoru k AP rozměru dělohy  $\geq 0,5$  (predikce stádia T1b dle TNM klasifikace) v případě objemného polypózního endometriálního karcinomu obklopeného atrofickým myometriem, histologicky verifikován endometriální karcinom stádia pT1a dle TNM klasifikace, (c) schématický náčrt.

Předoperační ultrasonografické podhodnocení myometriální invaze se v našem souboru objevilo přibližně 2x méně často než její nadhodnocení a bylo vázáno zejména na rozměrově menší tumory. Většinou měly tyto subjektivně podhodnocené endometriální nádory charakter difúzních lézí, infiltrativně se šířících do myometria, ale s větší vzdáleností okraje tumoru od děložní serózy. Junkční zóna u těchto nádorů byla popisována jako nepravidelná, často byla špatně zobrazitelná nebo se ji nepodařilo zobrazit vůbec. Ani v těchto případech nepřispěla aplikace objektivních modelů ke zpřesnění diagnostiky. Karlssonův model u těchto nádorů s menším předozadním rozměrem a širokým lemem myometria dosahoval hodnoty  $< 0,5$  značící superficiální invazi  $< 50 \%$ . Gordonův poměr pak byl ovlivněn chybou plynoucí z obtížné vizualizace kontur endometriálního nádoru. Dalším faktorem vedoucím ke snížení senzitivity subjektivního hodnocení myometriální invaze byla přítomnost myomů. Jako nejpravděpodobnější vysvětlení tohoto podhodnocení se jeví nemožnost podrobného ultrasonografického zobrazení tumorózních hmot infiltrujících myometrium mezi jednotlivými myomy, které jsou zdrojem akustických stínů a narušují linii endometrium-myometriální junkce (viz tab. 13).

Naše výsledky ukazují, že typicky u tumorů s ultrasonografickými rysy „**high risk**“ karcinomů (větší objem, vysoká perfúze, mnohočetné cévy vstupující do léze) došlo signifikantně častěji k předoperačnímu **nadhodnocení** myometriální invaze. Naopak u nádorů s prognosticky příznivými charakteristikami „**low risk**“ karcinomů (menší objem, nulová vaskularizace či dopplerovský obraz jedné přívodné cévy) bylo významně častěji pozorováno předoperační **podhodnocení** stupně infiltrace myometria (viz tab. 13). Z toho lze vyvodit doporučení, aby vyšetřující lékař hodnotil lokální staging endometriálního karcinomu nezávisle na jeho ultrasonografických vlastnostech a klinických datech.

Infiltrace stromatu děložního hrdla byla v naší kohortě patientek předoperačně podhodnocena expertními ultrasonografisty v 10,5 % případů (22/210), ale nadhodnocena pouze v 4,8 % případů (10/210). Podhodnoceny byly zejména drobné nádory s větší vzdáleností tumoru od děložní serózy (viz tab. 13). Při detailním zkoumání nízké senzitivity vyšetření bylo zjištěno, že důvodem byly hlavně endometriální tumory infiltrující cervikální stroma, které myometrium v děložním těle buď vůbec neinfiltrovaly nebo jen superficiálně (14 z 22 falešně negativních ultrasonografických nálezů; 63,6 %). Histologické vyšetření u těchto případů odhalilo většinou jen mikroskopické postižení cervikálního stromatu a tato minimální infiltrace je diagnostickým problémem pro všechny zobrazovací metody. Kdybychom tyto případy vyloučili, pak by senzitivita ultrasonografického stanovení přítomnosti infiltrace stromatu děložního hrdla narostla významně, až na 52,2 % (95% CI 30,6 – 73,2 %). Z našich závěrů plyne doporučení soustředit se při transvaginální (transrektální) ultrasonografii na detailní hodnocení cervikálního stromatu pod úrovní vstupu uterinních cév i v případě malých endometriálních tumorů s neporušenou junkční zónou v děložním těle.

V **Evropské multicentrické studii** vedené Van Holsbekovou bylo naším **třetím výzkumným záměrem** vytvořit co nejefektivnější klinický postup předoperační identifikace „**high risk**“ karcinomů (nádorů s vysokým rizikem metastatického šíření). **Přesnost predikce nádorů vysoce rizikových pro metastatické šíření se v našem validačním souboru zlepšila o 12 % (objektivní model s cut-off  $\geq 0,5$ ) až 16 % (subjektivní model s cut-off  $\geq 0,5$ ) oproti postupu využívajícímu pouze předoperační biopsii**, čímž by mohla být příslušným patientkám nabídnuta adekvátní chirurgická léčba v jedné době.

Pokud by byla stratifikace patientek ke stagingové operaci založená na **jednostupňové strategii**, tedy pouze na předoperačním histologickém vyšetření (high risk = endometroidní grade 3 a non-endometroidní), bylo by chybně podhodnoceno v našem validačním souboru 64 % endometriálních tumorů, u nichž definitivní histologické vyšetření preparátu dělohy prokázalo „**high risk**“ karcinom především z důvodu hluboké myometriální invaze anebo

postižení děložního hrdla (senzitivita 36 % a specificita 96 %; viz tab. 15). Příčinou takového rozporu by bylo v tomto jednostupňovém algoritmu nejen zcela opomínuté stanovení rozsahu lokálního postižení, ale také horší stupeň diferenciacie endometroidních adenokarcinomů ve finálním histologickém vyšetření. Výsledky našeho souboru odpovídaly datům z původní skupiny 125 pacientek, která sloužila k vytvoření modelů. V originálním souboru by předoperační biopsie nezachytila 57 % všech „high risk“ karcinomů potvrzených definitivním histologickým vyšetřením (senzitivita 43 %, specificita 98 %; viz tab. 15) a 42 % žen s endometriálními tumory by tak muselo podstoupit další chirurgický výkon nebo radioterapii pro chybějící chirurgický uzlinový staging.

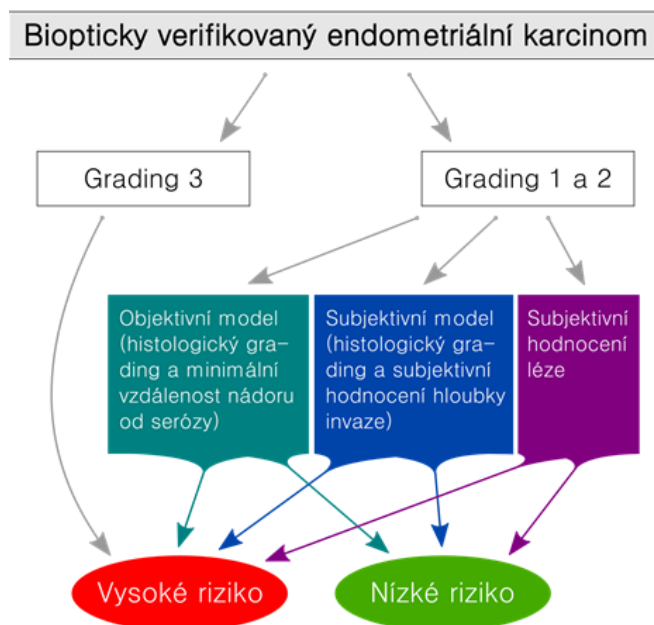
Ve **dvoustupňovém algoritmu** byly na základě předoperační biopsie endometria špatně diferencované endometroidní a non-endometroidní nádory v prvním kroku automaticky zařazeny mezi nádory vysoce rizikové pro metastazování. Podle sestaveného algoritmu byly pouze dobře a středně diferencované nádory hodnoceny v druhém kroku subjektivně erudovaným ultrasonografistou (subjektivní hodnocení a využití subjektivního modelu) a aplikací objektivního modelu s měřením minimální vzdálenosti tumoru od děložní serózy. Tento objektivní parametr byl vybrán jako statisticky nejlépe korelující s identifikací „high risk“ karcinomů v prediktivním modelu. Zapojením transvaginální (transrektální) ultrasonografie došlo k výraznému zlepšení diagnostické přesnosti predikce přítomnosti „high risk“ karcinomů v porovnání s postupem založeným jen na předoperační biopsii (viz tab. 15).

Využití nových matematických modelů podporuje fakt, že data byla získána prospektivním nábořem pacientek jak při tvorbě algoritmů, tak při jejich externí validaci a nebyla mezi nimi jakákoliv zásadní heterogenita týkající se složení studijní populace, metodiky či vlastního protokolu vyšetření. Absence centrálního histologického hodnocení předoperační biopsie může být považována za limitaci, na druhou stranu však lépe odráží klinickou praxi.

Nové modely vykázaly lepší schopnost zachytu „high risk“ karcinomů než dříve publikované postupy (De Smet F. et al., 2006; Karlsson B. et al. 1992) a navíc jsou v praxi snadno aplikovatelné. Subjektivní model je z větší části založený na subjektivním hodnocení myometriální a cervikální stromální invaze a je proto závislý na erudici ultrasonografisty. Objektivní model však využívá snadno identifikovatelný ultrasonografický parametr, kterým je nejmenší vzdálenost mezi okrajem tumoru a děložní serózou, a zdá se proto být lépe reprodukovatelný při nesignifikantním snížení diagnostické přesnosti. Je potřeba podotknout, že minimální vzdálenost tumoru od děložní serózy dosáhla výborné predikční schopnosti jako součást modelu, nikoliv jako izolované měření, kdy pro zvolené „cut-off“  $\leq 9$  mm,  $\leq 7,1$  mm či  $\leq 5,5$  mm vykazala v dřívějších studiích signifikantně horší specificitu při detekci „high risk“

karcinomů v porovnání se subjektivním hodnocením myometriální invaze (Alcazar J. L. et al., 2009; Mascilini F. et al., 2013).

Při pohledu na všechny pacientky v multicentrické studii zabývající se matematickými modely (původní soubor 125 žen a náš validační soubor 211 pacientek), pak samostatná předoperační biopsie opominula asi 61 % „high risk“ karcinomů, ale nově vyvinuté matematické modely jen 17 – 22 % a subjektivní expertní hodnocení jako současný standard podhodnotilo 17 % tumorů s vysokých rizikem metastazování. V roce 2013 publikovala Ørtoftová a kolektiv obdobný algoritmus předoperační stratifikace endometriálních nádoru z hlediska rizika extrauterinního šíření založený na kombinaci biopsie navigované hysteroskopií s magnetickou rezonancí. Tato dánská práce předoperačně podhodnotila rovněž 17% pacientek s „high risk“ karcinomy. Při srovnání těchto výsledků je patrné, že preference transvaginální (transrektální) ultrasonografie ve spojení s předoperační biopsií endometria je plně odůvodněná, když při stejné diagnostické přesnosti umožní nižší náklady na vyšetření (Ørtoft G. et al., 2013). Jak postup založený na transvaginální ultrasonografii, tak na magnetické rezonanci přitom správně předoperačně identifikuje 8 z 10 endometriálních tumorů ve vysokém riziku extrauterinního šíření a zároveň 8 z 10 žen s endometriálním karcinomem v nízkém riziku metastazování nezatíží neadekvátní stagingovou lymfadenektomií (viz schéma 3) (Fischerová D., 2014).



**Schéma 3** Schéma současného racionálního přístupu k selekci pacientek s endometriálním karcinomem ke stagingovému operačnímu výkonu

Naším **posledním vědeckým cílem** bylo v rámci velké **Mezinárodní multicentrické studie expertní skupiny IETA** identifikovat prognosticky nepříznivé ultrasonografické charakteristiky endometriálních tumorů spojené s rizikem extrauterinního šíření. V případě endometroidních adenokarcinomů byl nalezen jasný vztah mezi stupněm diferenciací a jeho předoperační sonomorfologií a vaskularizací. Za hlavní ukazatele horší diferenciací endometroidních tumorů a vyššího stádia onemocnění byly označeny následující - **větší objem nádoru, nepravidelná junkční zóna, non-uniformní (nehomogenní) struktura a vyšší stupeň krevní perfúze**. Non-endometroidní karcinomy ve srovnání s endometroidními karcinomy byly obecně rozměrově větší, non-uniformní (nehomogenní) echogenity s výjimkou serózního adenokarcinomu a vyznačovaly se vysokou krevní perfúzí.

Právě dopplerovské charakteristiky zahrnující vysoký stupeň perfúze a obraz mnohočetných cév vstupujících na mnoha místech do nádoru úzce souvisely s nálezem vyššího stádia onemocnění, horšího stupně diferenciací i agresivnějšího histologického typu, jak již ukázala předchozí práce Epsteinové a kolektivu (Epstein E. et al., 2011). Je otázkou, jak ultrasonograficky zobrazená vysoká cévní hustota a nepříznivá cévní morfologie, koreluje s histologickým nálezem vyšší angiogeneze (mikrovaskulární denzity) jako markeru horší prognózy pacientek s endometriálním karcinomem (Stefansson I. M. et al., 2006).

Důležitým zjištěním studie IETA bylo, že tumory s rozměrem < 15 mm se vyznačovaly pravidelnou junkční zónou až v 37 % případů a ve 42 % byly typicky hyperechogenní, tedy měly znaky, které jsou vlastní i endometriální hyperplázii atypické i bez atypií. Tímto byla potvrzena předchozí hypotéza, že nelze ultrasonograficky spolehlivě rozlišit dobře diferencované endometroidní adenokarcinomy bez myometriální invaze od hyperplázie včetně atypické a jedinou metodou zůstává histologická verifikace (Epstein E., Valentin L., 2006).

Mezinárodní multicentrická studie si kladla za úkol provést, co nejpodrobnější popis ultrasonografického obrazu endometriálních tumorů při užití standardní terminologie skupiny IETA (Leone F. P. et al, 2010) a za účasti erudovaných ultrasonografistů, kteří vyšetřovali podle předem definovaného protokolu. Množství pacientek ve studii, zapojení mnoha center z několika zemí i prospektivní design zaručují kvalitu získaných dat, nicméně stále se jedná o deskriptivní studii, takže nelze jednotlivé ultrasonografické parametry izolovaně použít k předoperačnímu rozlišení mezi „high risk“ a „low risk“ karcinomy. **Velikost tumoru** však můžeme označit za nejsilnější izolovaný prediktor vysokého rizika metastazování. Ve shodě s předchozími pracemi tento parametr dobře koreluje s rizikem infiltrace lymfatických uzlin i délkou přežití bez onemocnění (Burgioti C. et al., 2016; Mahdi H. et al., 2015).



Pro klinickou praxi z těchto závěrů plyne doporučení doplnit **intraoperační histologické vyšetření** (frozen section) k upřesnění histologického typu, stupně diferenciace a lokálního rozsahu onemocnění v případech, kdy jsou nepříznivé ultrasonografické charakteristiky nádoru v rozporu s nálezem předoperační biopsie svědčící pro „low risk“ karcinom. Korelace mezi předoperační biopsií a definitivním histologickým vyšetřením není optimální, a to se týká histologického typu i stupně diferenciace. Hysteroskopie, frakcionovaná kyretáž i biopsie pipellou dosahují přibližně stejné 80% shody s definitivním histologickým vyšetřením dělohy po hysterektomii (Martinelli F. et al., 2017; Phelippeau J. et al., 2016). Intraoperační histologické vyšetření vykazuje s nálezem ve finální histologii vysokou korelaci, až už jde o histologický typ (97,5 %), stupeň diferenciace (88 %) nebo hloubku myometriální invaze (98,2 %) (Stephan J. M. et al., 2014). Je však třeba podotknout, že přesnost intraoperačního histologického vyšetření závisí na erudici odečítajícího patologa a významně se liší mezi pracovišti. Koncept intraoperačního histologického vyšetření všech biopticky verifikovaných „low risk“ endometriálních karcinomů je jednou z možných variant managementu pacientek se zhoubným nádorem endometria (Colombo N. et al., 2015). Racionálním přístupem je indikovat „frozen section“ také v případech nejasného či obtížně hodnotitelného ultrasonografického nálezu, a to namísto magnetické rezonance, která nepřinese informaci navíc.

Budoucím úkolem a náplní připravovaných publikací je zpracování dalších dílčích výsledků vycházejících z rozsáhlého protokolu Mezinárodní multicentrické studie skupiny IETA. V současnosti se tým zaměřený na analýzu endometriálních tumorů soustředí na vytvoření nového modelu k predikci rizika postižení lymfatických uzlin podle vstupních demografických, biometrických, klinických, ultrasonografických a histologických proměnných. Dalším úkolem je ověřit na velkém souboru dat diagnostickou přesnost a ideální „cut-off“ objektivních měření a výpočtů pro předoperační stanovení myometriální a cervikální stromální invaze. Cílem expertní skupiny IETA je také testovat reprodukovatelnost subjektivního ultrasonografického hodnocení při lokálním stagingu endometriálního karcinomu a porovnat výhody dvourozměrného a trojrozměrného zobrazení. Další subanalýzy tohoto souboru pacientek si kladou za cíl stanovit charakteristiky zhoubných nádorů endometria v závislosti na menopauzálním stavu pacientky a určit, které ultrasonografické rysy při postmenopauzálním krvácení predikují přítomnost malignity. Důležitým úkolem pro budoucnost je ověřit význam kombinace ultrasonografie a genomické klasifikace endometriálních karcinomů (Kandoth C. et al., 2013). K tomuto účelu budou znovu analyzovány histologické vzorky nádorů zahrnutých ve studii IETA a budou doplněna data, cílená na přítomnost recidivy onemocnění a jeho mortalitu, ze sledování studijních pacientek.

## 6. ZÁVĚRY

Transvaginální či transrektální ultrasonografie kombinující dvourozměrné zobrazení ve škále šedi s dopplerovským vyšetřením umožňuje při systematickém postupu podle rutinního schématu spolehlivé předoperační stanovení lokálního stagingu endometriálních nádorů.

Při předoperační klasifikaci endometriálních tumorů na „low risk“ a „high risk“ karcinomy dosahuje subjektivní hodnocení provedené zkušeným ultrasonografistou vyšší diagnostické přesnosti než postupy založené na objektivních ultrasonografických parametrech. Z objektivních měření a výpočtů sloužících k detekci hluboké myometriální invaze se zatím nejlépe osvědčil Karlssonův poměr, který může být pomůckou pro vyšetřujícího ultrasonografistu. Tento model však nemůže zlepšit diagnostiku ve skupině dobře nebo středně diferencovaných endometroidních adenokarcinomů, u kterých je přesné stanovení lokálního rozsahu postižení klíčové pro plánování adekvátního stagingového chirurgického výkonu. Stejně tak nelze využít Karlssonův postup pro zpřesnění diagnostiky ultrasonograficky obtížně hodnotitelných tumorů, jako jsou objemné léze vyplňující dutinu děložní s pouhou povrchovou invazí do myometria nebo naopak drobné nádory hluboko infiltruující děložní stěnu.

Diagnostická chyba subjektivního ultrasonografického stanovení lokálního stagingu vychází ve shodě s magnetickou rezonancí především z nadhodnocení myometriální invaze a podhodnocení cervikální stromální invaze. Pro zvýšení diagnostické přesnosti transvaginální ultrasonografie je vhodné hodnotit invazi do myometria a cervikálního stromatu nezávisle na dalších ultrasonografických rysech a bez znalosti výsledku předoperační biopsie.

Byly vyvinuty a externě validovány nové matematické modely, které kombinací předoperačního histologického vyšetření a transvaginální ultrasonografie dokáží správně predikovat karcinomy s vysokým rizikem extrauterinního šíření u 8 z 10 pacientek, čímž se vyrovnají algoritům využívajícím magnetickou rezonanci. V rámci nového prediktivního modelu je možné, bez signifikantního snížení přesnosti ve srovnání se subjektivním hodnocením, využít objektivní měření minimální vzdálenosti okraje tumoru od děložní serózy.

Ověřili jsme, že lze definovat sonomorfologické a dopplerovské (vaskulární) charakteristiky, které jsou vázány na přítomnost „high risk“ karcinomů, tedy prognosticky nepříznivých endometriálních tumorů. V případě rozporu mezi předoperační biopsií a ultrasonografickým nálezem je odůvodněné indikovat intraoperační histologické vyšetření.

## 7. LITERATURA

1. Abu-Rustum N. R. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12 (2), 288-297.
2. Akbayir O. et al. Combined use of preoperative transvaginal ultrasonography and intraoperative gross examination in the assessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 165 (2), 284-288.
3. Akbayir O. et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol*, 2011, 122 (3), 600-603.
4. Alcazár J. L. et al. Assessing myometrial infiltration by endometrial cancer: uterine virtual navigation with three-dimensional US. *Radiology*, 2009, 250 (3), 776-783.
5. Alcazár J. L. et al. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 14 (3), 210-214.
6. Alcazár J. L. et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46 (4), 405-413.
7. Alcazár J. L. et al. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(6), e86.
8. Alcazár J. L. et al. Transvaginal/transrectal ultrasound for assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a comparison of six different approaches. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26 (3), 201-207.
9. Alcazár J. L. et al. Diagnostic Performance of Transvaginal Ultrasound for Detecting Cervical Invasion In Women With Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*, 2018, May 6, doi: 10.1002/jum.14682.
10. Antonsen S.L. et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – A multicenter prospective comparative study *Gynecol Oncol*, 2013, 128 (2), 300-308.
11. Arko D., Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med*, 2000, 19 (9), 639-643.
12. Ballester M. et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*, 2011, 12 (5), 469-476.
13. Benedetti P. P. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100 (23), 1707-1716.
14. Ben-Shachar I. et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*, 2005, 105 (3), 487-493.
15. Bijen C.B. et al. Role of endocervical curettage in the preoperative staging of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2009, 112 (3), 521-525.
16. Bokhman J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1983, 15 (1), 10-17.
17. Bourgioti C. et al. Predictive ability of maximal tumor diameter on MRI for high-risk endometrial cancer. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41 (12), 2484-2495.
18. Celik C. et al. Evaluation of cervical involvement in endometrial cancer by transvaginal sonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *J Obstet Gynaecol*, 2010, 30 (3), 302-307.

19. Cibula D. Chirurgická léčba zhoubného nádoru děložního těla. In Cibula D. et al. Onkogynekologie. Praha: Grada publishing, a.s., 2009, 474-480.
20. Colombo N. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol*, 2015, 117 (3), 59-581.
21. Creasman W. T. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 1987, 60 (Suppl. 8), 2035-2041.
22. Creasman W.T. et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95 (Suppl. 1), 105-43.
23. Creutzberg C.L. et al.: The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51 (5), 1246-1255.
24. De Smet F. et al. New models to predict depth of infiltration in endometrial carcinoma based on transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27 (6), 664-671.
25. Doll K. M. et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (1), 44-49.
26. Dowdy S. C. et al. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy – a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2008, 111 (3), 418-424.
27. Epstein E. et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38 (5), 586-593.
28. Epstein E., Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28 (5), 721-739.
29. Epstein E., Valentin L. Gray-scale ultrasound morphology in the presence or absence of interuterine fluid and vascularity as assessed by color Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 28 (1), 89-95.
30. Eriksson L. S. et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45 (4), 476-482.
31. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5), eE359-386.
32. Fishman A. et al. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000, 21 (2), 128-130.
33. Fischerová D. Patologie děložního hrdla v ultrazvukovém obraze. In Calda, P., Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. Praha: Aprofema s.r.o., 2010, 436-443.
34. Fischerová D. Zhoubný nádor děložního těla – předoperační odlišení nádorů s nízkým a vysokým rizikem metastazování (přehled výsledků nejnovějších ultrazvukových studií). *Ceska Gynekol*, 2014, 79 (6), 456-465
35. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38 (3), 246-266.
36. Frost J. A., et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, Oct 2, 10, CD007585.
37. Gabrielli S. et al. Transvaginal sonography vs hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996, 7 (6), 443-446.

38. Girardi F. et al.: Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1993, 49 (2), 177-180.
39. Gordon A. N. et al. Depth of myometrial invasion in endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography. *Gynecol Oncol*, 1990, 39 (3), 321-327.
40. Goudge C. et al. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2004, 93 (2), 536-539.
41. Guo W. et al. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (1), e9520
42. Haldorsen I. S. et al. Standard 1,5-T MRI of endometrial carcinomas: modest agreement between radiologists. *Eur Radiol*, 2012, 22 (7), 1601-1611.
43. Haldorsen I.S. et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, 2012, 126 (3), 413-8.
44. Haldorsen I.S., Salvesen H. B. What Is the Best Preoperative Imaging for Endometrial Cancer? *Curr Oncol Rep*, 2016, 18 (4), 25.
45. Hanley J. A., McNeil B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982, 143 (1), 29-36.
46. Helpman L. et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer*, 2014, 110 (3), 609-615.
47. Hori M. et al. MR imaging of endometrial carcinoma for preoperative staging at 3.0 T: comparison with imaging at 1.5 T. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30 (3), 621-630.
48. Husby J. A. et al. Metabolic tumor volume on 18F-FDG PET/CT improves preoperative identification of high-risk endometrial carcinoma patients. 2015, *J Nucl Med*, 56 (8), 1191-1198.
49. Chang M. C. et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (11), 3511-3517.
50. Christensen J. W. et al. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95 (1), 55-64.
51. Chuang L. et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: Assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol*, 1995, 58 (2), 189-193.
52. Installe A. J. et al. Clinical data miner: an electronic case report form system with integrated data preprocessing and machine-learning libraries supporting clinical diagnostic model research. *JMIR Med Inform*, 2014, 2 (2), e28.
53. Jantarsaengaram S. et al. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43 (5), 569-574.
54. Kandoth C. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013, 497 (7447), 67-73.
55. Karalok A. et al. Lymph Node Metastasis in Patients With Endometrioid Endometrial Cancer: Overtreatment Is the Main Issue. *Int J Gynecol Cancer*. 2017, 27(4), 748-753.

56. Karlsson B. et al. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1992, 2 (1), 35-39.
57. Kim H. S. et al. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42 (5), 405-412.
58. Kinkel K. et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol*, 2009, 19 (7), 1565-1574.
59. Kitajima K. et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med*, 2011, 25 (7), 511-519.
60. Kitchener H. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet*, 2009, 373 (9658), 125-136.
61. Kurman R. J., et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, C. M. Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (eds). WHO IARC, WHO Press, Geneva, 2014.
62. Larson D.M., et al. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 1996, 88 (3), 394-398.
63. Leone F. P. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35 (1), 2010, 103-112.
64. Lewin S. N. et al. Comparative performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*, 2010, 116 (5), 1141-1149.
65. Mahdi H. et al. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292 (1), 183-190.
66. Mariani A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2008, 109 (1), 11-18.
67. Martinelli F. et al. Accuracy of pre-operative hysteroscopic guided biopsy for predicting final pathology in uterine malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (7), 1275-1279.
68. Mascilini F. et al. Evaluating myometrial and cervical invasion in women with endometrial cancer: comparing subjective assessment with objective measurement techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 43 (3), 353-358.
69. Morice P. et al. Endometrial cancer. *Lancet*, 2016, 387 (10023), 1094-1108.
70. Nofech-Mezes S. et al. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. *Obstet Gynecol Int*, 2012, 2012:414086.
71. Olaya F. J. et al. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. *Eur J Radiol*, 1998, 26 (3), 274-279.
72. Ørtoft G. et al. Preoperative staging of endometrial cancer using TVS, MRI, and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92 (5), 536-545.
73. Özdemir S. et al. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer by transvaginal sonography, Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging and frozen section. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (6), 1085-1090.
74. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105 (2), 103-104.

75. Phelippeau J. et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg Oncol*, 2016, 25 (4), 370-377.
76. Rechichi G. et al. Myometria invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol*, 2010, 20 (3), 754-762.
77. Savelli L. et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2012, 124 (3), 549-552.
78. Savelli L. et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31 (5), 560-566.
79. Sawicki W. et al. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2003, 24 (3-4), 293-298.
80. Shepherd J. H. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989, 96 (8), 889-892.
81. Silverberg S. G. et al. Tumor of the uterine corpus, in Pathology and genetics of tumor of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon, 2003, 217-287.
82. Ståhlberg A. et al. Risk factors for lymph node metastases in women with endometrial cancer: A population-based, nation-wide register study-On behalf of the Swedish Gynecological Cancer Group. *Int J Cancer*, 2017, 140 (12), 2693-2700.
83. Stefansson I. M. et al. Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer. *Cancer Res*, 2006, 66 (6), 3303-3309.
84. Stelloo E. et al. Defining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol*, 2015, 28 (6), 836-844.
85. Stephan J. M. et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (3), 499-505.
86. Sun C. et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2013, 100 (3), 780-787.
87. Szánthó A. et al. Assessment of myometrial and cervical invasion of endometrial cancer by transvaginal sonography. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2001, 22 (3), 209-212.
88. Takač I. Transvaginal ultrasonography with and without saline infusion in assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *J Ultrasound Med*, 2007, 26 (7), 949-955.
89. Takano M. et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*, 2013, 109 (7), 1760-1765.
90. Talhouk, A., McAlpine J. N. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2016, 13 (3), 14.
91. Tanaka T. et al. Preoperative MRI and intraoperative frozen section diagnosis of myometrial invasion in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25 (5), 879-883.
92. Timmerman D. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16 (5), 500-505.

93. Todo Y. et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*, 2010, 375 (9721), 1165-1172.
94. Van Calster B. et al. Discrimination ability of prediction models for ordinal outcomes: relationships between existing measures and a new measure. *Biom J*, 2012, 54 (5), 674-685.
95. Van Doorn H. C. et al. Preoperative selection of patients with low-stage endometrial cancer at high risk of pelvic lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer*, 2002, 12 (2), 144-148.
96. Vargas R. et al. Tumor size, depth of invasion and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (2), 216-220.
97. Vissen N. C. et al. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2017, 130 (4), 803-813.
98. Weber G. et al. Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, 6 (5), 362-367.
99. Werner H. M. et al. A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (3), 625-632.
100. Werner H. M. et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol*, 2012, 125 (1), 103-108.
101. Yahata T. et al. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2007, 28 (3), 193-195.



## 8. VLASTNÍ PUBLIKACE VZTAHUJÍCÍ SE K TÉMATU

### Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace –

s IF:

- 1) **Frühauf F.**, Zikan M., Semerádová I., Dundr P., Nemejcova K., Dusek L., Cibula D., Fischerová D. The Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Subjective Assessment versus Objective Techniques. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:1318203. doi: 10.1155/2017/1318203. Epub 2017 Jul 24. **IF 2,476**
- 2) Fischerová D., **Frühauf F.**, Zikan M., Pinkavová I., Kocian R., Dundr P., Nemejcova K., Dusek L., Cibula D. Factors affecting sonographic preoperative local staging of endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43 (5), 575-85. **IF 3,853**
- 3) Van Holsbeke C., Ameye L., Testa A. C., Mascilini F., Lindqvist P., Fischerová D., **Frühauf F.**, Fransis S., de Jonge E., Timmerman D., Epstein E. Development and external validation of new ultrasound-based mathematical models for preoperative prediction of high-risk endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 43 (5), 586-95. **IF 3,853**
- 4) Epstein E., Fischerová D., Valentin L., Testa A. C., Franchi D., Sladkevicius P., **Frühauf F.**, Lindqvist P. G., Mascilini F., Fruscio R., Haak L. A., Opolskiene G., Pascual M. A., Alcazar J. L., Chiappa V., Guerriero S., Carlson J., Van Holsbeke C., Leone F. P., De Moor B., Bourne T., van Calster B., Installe A., Timmerman D., Verbakel J. Y., Van den Bosch T. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 51 (6), 818-828. **IF 4,71**

bez IF:

**Frühauf F.**, Dvořák M., Haaková L., Hašík L., Herboltová P., Chaloupková B., Kožnarová J., Kubešová B., Lukáčová I., Marek R., Neumannová H., Peschout R., Příbyl V., Sedláková I., Smažinka M., Svobodová P., Vančo M., Vlasák P., Weinberger V., Zikán M., Fischerová D. Ultrazvukový staging karcinomu endometria – doporučená metodika vyšetření. *Ceska Gynekol*, 2014, 79 (6), 466-476.